Diretrizes para a *Gestão e Garantia da Qualidade de* **TESTES LABORATORIAIS REMOTOS (TLR)** da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML)

2ª edição

Realização

AMB
Associação Médica Brasileira
www.amb.org.br

SBPC/ML
ISO 9001
SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA / MEDICINA LABORATORIAL

Apoio:

Abbott

HEMOCUE®

mexglobal | Group
"Soluções completas para o Diagnóstico Clínico"

RADIOMETER

Roche

Diretrizes para a *Gestão e Garantia da Qualidade de* **TESTES LABORATORIAIS REMOTOS (TLR)** da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML)

2ª edição

Organizadores

Nairo Massakazu Sumita

Luisane Maria Falci Vieira

Adagmar Andriolo

Carlos Alberto Franco Ballarati

César Alex de Oliveira Galoro

Wilson Shcolnik

Maria Elizabete Mendes

Manole

Copyright © 2016 Editora Manole Ltda., por meio de contrato de coedição com a SBPC/ML.

Minha editora é um selo editorial Manole

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editora: Karin Gutz Inglez
Produção Editorial: Juliana Morais e Cristiana Gonzaga S. Corrêa
Capa: Departamento de Arte da Editora Manole
Projeto gráfico e diagramação: Departamento Editorial da Editora Manole
Logotipos: *Copyright* © Abbott
Copyright © Hemocue
Copyright © Mexglobal Group
Copyright © Radiometer
Copyright © Roche
Copyright © Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML)
Copyright © Associação Médica Brasileira (AMB)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Diretrizes para a gestão e garantia da qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). – 2.ed. – Barueri, SP: Minha Editora, 2016.

Vários autores.
Vários organizadores.
Bibliografia.
ISBN 978-85-7868-231-6

1. Diagnóstico de laboratório 2. Laboratórios médicos 3. Patologia clínica 4. Testes laboratoriais remotos.

15-07914

CDD-616.07
NLM-QZ 004

Índices para catálogo sistemático:
1. Diretriz para a gestão e garantia da qualidade de testes laboratoriais remotos: Sociedade Brasileira de medicina laboratorial 616.07

Todos os direitos reservados.
Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.
É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

1ª edição – 2014
2ª edição – 2016

Editora Manole Ltda.
Avenida Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br | info@manole.com.br

Impresso no Brasil | *Printed in Brazil*

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 2009.

São de responsabilidade dos autores e organizadores as informações contidas nesta obra.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML)

Diretoria Executiva – Biênio 2014/2015

Presidente: Paula Fernandes Távora
Vice-Presidente: César Alex de Oliveira Galoro
Diretor Administrativo: Lucia Helena Cavalheiro Villela
Vice-Diretor Administrativo: Paulo Sérgio Roffé Azevedo
Diretor Científico: Nairo Massakazu Sumita
Vice-Diretor Científico: Luisane Maria Falci Vieira
Diretor de Comunicação: Gustavo Aguiar Campana
Diretor Financeiro: Leila Carmo Sampaio Rodrigues
Vice-Diretor Financeiro: Claudia Maria Meira Dias
Diretor de Acreditação e Qualidade: Wilson Shcolnik
Diretor de Eventos: Armando Alves da Fonseca
Vice-Diretor de Eventos: Carlos Alberto Franco Ballarati
Diretor de Defesa de Profissional: Vítor Mercadante Pariz
Presidente do Conselho de Ex-Presidentes: Paulo Sérgio Roffé Azevedo

Organizadores

Nairo Massakazu Sumita
Médico Patologista Clínico. Professor-assistente Doutor da Disciplina Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP (LIM 03 da Patologia Clínica). Assessor Médico em Bioquímica Clínica do Fleury Medicina e Saúde. Consultor Científico do *Latin American Preanalytical Scientific Committee* (LASC) e Membro do Editorial Board do site *specimencare.com*. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), Biênio 2014-2015.

Luisane Maria Falci Vieira
Médica Patologista Clínica. Diretora Técnica do Laboratório Médico Geraldo Lustosa. Médica do Laboratório do Hospital Governador Israel Pinheiro. Vice-diretora Científica da SBPC/ML, Biênio 2014-2015. Presidente da Associação Latino Americana de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial – ALAPAC/ML, Biênio 2014-2016.

Adagmar Andriolo
Médico Patologista Clínico. Professor-associado do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Assessor Médico de Formato Clínico – Projetos em Medicina Diagnóstica. Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Patologia/Medicina Laboratorial.

Carlos Alberto Franco Ballarati

Médico Patologista Clínico. Doutor em Patologia pela FMUSP. MBA em Gestão de Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper)/Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Ex-presidente da SBPC/ML, Biênio 2010-2011. Vice-diretor de Eventos da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

César Alex de Oliveira Galoro

Doutor em Medicina pela FMUSP. MBA em Gestão da Saúde pela FGV-SP. Médico Patologista Clínico do Laboratório de Patologia Clínica da Universidade Estadual de Campinas (LPC/Unicamp) e do Laboratório Franceschi. Vice-presidente da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

Wilson Shcolnik

Médico Patologista Clínico. Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/Fiocruz) – Subárea de Planejamento e Gestão. MBA em Gestão pela Qualidade Total pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Gerente Corporativo de Relações Institucionais do Grupo Fleury. Presidente da SBPC/ML, Biênio 2006-2007. Diretor de Acreditação e Qualidade da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

Maria Elizabete Mendes

Médica Patologista Clínica. Doutora em Medicina-Patologia pela FMUSP. Administradora Hospitalar e de Sistemas de Saúde pela Escola de Administração de Empresas de São Paulo – Fundação Getulio Vargas (EAESPE-FGV). Responsável pelo Núcleo da Qualidade e Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Chefe de Seção Técnica de Bioquímica de Sangue da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Auditora do Programa de Acreditação do College of American Pathologists (CAP).

Autores

Adagmar Andriolo
Médico Patologista Clínico. Professor-associado do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Assessor Médico de Formato Clínico – Projetos em Medicina Diagnóstica. Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Patologia/Medicina Laboratorial.

Adriana Caschera Leme Faulhaber
Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade São Judas Tadeu (USJT). Título de Especialista em Análises Clínicas pelo Conselho Regional de Biologia (CRB-SP). MBA em Gestão de Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper)/Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Coordenadora Técnica do Serviço de Química Clínica do Laboratório Clínico do HIAE.

Alvaro Pulchinelli Junior
Médico Patologista Clínico pela EPM-Unifesp/Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Doutor em Ciências pela EPM-Unifesp. Médico do Trabalho pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Medicina Legal pela FMUSP. Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM). MBA em Gestão Hospitalar e Sistemas de Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV-SP). Médico Preceptor de Patologia Clínica do Centro Alfa da EPM-Unifesp. Assessor Médico em Toxicologia, Drogas Terapêuticas e Bioquímica do Fleury Medicina e Saúde.

Alvaro Rodrigues Martins
Médico Patologista Clínico. Médico-assistente da Unidade Estratégica de Serviços de Patologia Clínica do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Instrutor de Ensino da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Médico Patologista Clínico do Laboratório Franceschi (Campinas-SP). Ex-presidente da SBPC/ML.

Antonia Maria de Oliveira Machado
Médica Patologista Clínica. Mestre e Doutora em Medicina pelo Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da EPM-Unifesp. Professora-afiliada da Disciplina Medicina Laboratorial do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp. Diretora do Laboratório Central do Hospital São Paulo/Unifesp.

Carlos Alberto Franco Ballarati
Médico Patologista Clínico. Doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). MBA em Gestão de Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper)/Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Ex-presidente da SBPC/ML, Biênio 2010-2011. Vice-diretor de Eventos da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira
Médico Patologista Clínico. Administração Hospitalar e Sistemas de Saúde pela FGV-SP. Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela Associação Médica Brasileira (AMB). Especialista em Clínica Médica pela AMB. Doutora e Mestre pela EPM-Unifesp. MBA em Gestão de Saúde pelo Insper/HIAE. Residência Médica em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela EPM-Unifesp. Coordenador Médico do Setor de Química Clínica – Laboratório Clínico – Medicina Diagnóstica e Preventiva (MDP) do HIAE. Supervisor Médico do Setor de Imunoquímica do Laboratório Central do Hospital São Paulo da EPM-Unifesp.

Carolina dos Santos Lázari
Médica Infectologista. Médica-assistente da Divisão de Moléstias e Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP. Assessora Médica em Infectologia do Fleury Medicina e Saúde.

Celso Francisco Hernandes Granato
Médico Patologista Clínico e Infectologista. Professor Livre-docente da Disciplina Infectologia da EPM-Unifesp. Diretor Clínico e Médico Assessor para Infectologia do Grupo Fleury.

César Alex de Oliveira Galoro
Doutor em Medicina pela FMUSP. MBA em Gestão da Saúde pela FGV-SP. Médico Patologista Clínico do Laboratório de Patologia Clínica da Universidade Estadual de Campinas (LPC/Unicamp) e do Laboratório Franceschi. Vice-presidente da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

Claudia Maria Meira Dias
Médica Patologista Clínica. Especialista em Administração Hospitalar e MBA em Gestão Empresarial pela FGV. Diretora da Formato Clínico Projetos em Medicina Diagnóstica. Consultora para Implementação de Sistemas de Gestão da Qualidade ISO 9001, ISO 15189, ONA, PALC, DICQ, CAP e Padi. Lead Auditor Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da SBPC/ML, Programa de Acreditação em Diagnóstico por Imagem do Colégio Brasileiro de Radiologia (Padi), ISO 9001 e Organização Nacional de Acreditação (ONA). Representante da Direção no Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML, Biênio 2014-2015. Vice-diretora Financeira da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

Cristina Khawali
Médica Endocrinologista. Doutora em Ciências pela EPM-Unifesp. MBA em Gestão e Economia da Saúde pela EPM-Unifesp. Ampla experiência em Atendimento ao Cliente Médico e Paciente. Carreira Profissional Desenvolvida no Diagnósticos da América (DASA), Organização Social – Associação Congregação de Santa Catarina, Formato Clínico Projetos em Medicina Diagnóstica, Salomão & Zoppi e Grupo Fleury.

Denise Momesso
Médica Endocrinologista. Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Especialista em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (Abran). Membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Diabetes – Regional Rio de Janeiro 2014-2015. Coordenadora do Serviço de Endocrinologia e do Time de Controle Glicêmico Intra-hospitalar do Hospital Pró-cardíaco, Rio de Janeiro. Médica

do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro. Doutoranda e Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Thyroid Cancer Research Fellow at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, EUA. Visiting Clinician at the Endocrinology Division at Mayo Clinic Rochester, EUA. Clerkship at the Division of Endocrinology and Diabetes of the University of Texas Health Science Center, San Antonio, EUA.

Elenice Messias do Nascimento Gonçalves
Biomédica. Especialista em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Mestre em Ciências – Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Doutora em Ciências pelo Departamento de Patologia da FMUSP. Biologista Encarregada do Laboratório de Parasitologia Clínica da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Gestora do Plano de Gerenciamento Resíduos em Serviços de Saúde e Multiplicadora das Comissões de Controle da Qualidade, Documentos, Registros de Não Conformidades e Ensino e Pesquisa da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Coordenadora da CIPA Setorial do Prédio dos Ambulatórios e do Instituto Central do HC-FMUSP. Professora Convidada no Curso de Pós-graduação da Universidade Nove de Julho e da Universidade Metodista de São Paulo. Professora-assistente do Centro Universitário São Camilo.

Fábio Sodré
Médico Patologista Clínico. Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutor em Clínica Médica pela Unicamp. Médico Patologista Clínico do Hospital Português-BA e Gestor da Medicina Diagnóstica e Preventiva do Hospital Cardiopulmonar.

Fernanda Loureiro de Andrade Orsi
Médica Hematologista. Professora-assistente Doutor do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Fernando de Almeida Berlitz
Farmacêutico e Bioquímico. MBA em Gestão Empresarial e Marketing pela Escola Superior de Propaganda e Marketing (ESPM). Certificado Six Sigma Black Belt pelo Centro da Qualidade, Segurança e Produtividade (QSP). Certificado Lean Six Sigma Master Black Belt pela Seta Desenvolvimento Gerencial (Seta

DG). Diretor de Operações do Grupo Ghanem. Membro do Comitê Consultivo do Programa de Indicadores Laboratoriais da SBPC/ML e Control-Lab.

Gustavo Aguiar Campana

Médico Patologista Clínico. MBA em Gestão em Saúde pela FGV. Diretor de Comunicação da SBPC/ML, Biênio 2014-2015. Editor-chefe da Revista Noticias Medicina Laboratorial e do Portal Labtestsonline Brasil. Membro do Conselho Editorial da Revista SaudeBusiness. Diretor Executivo de Desenvolvimento de Negócios do DLE Medicina Laboratorial.

Helena Panteliou Lima Valassi

Farmacêutica e Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Especialista em Patologia Clínica pela Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Doutora em Ciências – Endocrinologia pela FMUSP. Farmacêutica Bioquímica Responsável pelo Núcleo Multiusuário de Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrometria de Massas do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 da FMUSP.

Ismar Venâncio Barbosa

Médico Patologista Clínico. Pós-graduação em Gestão Empresarial pela FGV. Leader Auditor ISO pela MCG. Assessor Médico do Grupo Fleury Hospital Quinta D´Or – Rio de Janeiro. Diretor Médico da Empresa Qualilab Serviços Médicos.

João Carlos Campos Guerra

Médico Hematologista e Patologista Clínico. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela EPM-Unifesp e pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH). Especialista em Patologia Clínica pela SBPC/ML. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Responsável pelo Setor de Coagulação – Departamento de Patologia Clínica do HIAE. Membro do Programa de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HIAE. Representante do Brasil e Vice-presidente do Grupo Cooperativo Latino Americano de Hemostasia e Trombose (CLAHT). Membro da Diretoria Executiva do Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP).

Joyce Maria Annichino-Bizzacchi

Médica Hematologista, área de Hemostasia do Hemocentro de Campinas. Professora Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Kátia Regina Cesar
Biomédica. Mestre em Ciências Nefrológicas pela EPM-Unifesp. Coordenadora Técnica de Controle de Qualidade e Point of Care do Fleury Medicina e Saúde.

Keli Cardoso de Melo
Farmacêutica e Bioquímica pela USP. Doutora em Ciências pela FMUSP.

Lorena Brito de Faro
Médica Patologista Clínica e Infectologista. Médica Graduada pela UFBA. Residência Médica em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pelo HC-FMUSP. Título de Especialista pela SBPC/ML. Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias pelo HC-FMUSP. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Infectologia. Especialista em Administração Hospitalar com Experiência em Implantação de Sistemas de Gestão da Qualidade Baseadas nas Normas ISO 9001:2000, Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos da SBPC/ML (PALC) e Organização Nacional de Acreditação (ONA), tendo como resultado a Certificação ISO 9001:00, Acreditação PALC e Acreditação Canadense de Laboratórios. Superintendente Corporativa dos Hospitais Privados e Públicos do Diagnósticos da América (DASA).

Luciana Pinto Brito
Médica Endocrinologista. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Médica -assistente do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM-42 do HC-FMUSP.

Luisane Maria Falci Vieira
Médica Patologista Clínica. Diretora Técnica do Laboratório Médico Geraldo Lustosa. Médica do Laboratório do Hospital Governador Israel Pinheiro. Vice--diretora Científica da SBPC/ML, Biênio 2014-2015. Presidente da Associação Latino Americana de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial -ALAPAC/ML, Biênio 2014-2016.

Marcelo Cidade Batista
Médico Patologista Clínico e Endocrinologista pela FMUSP. Doutor em Tecnologia Nuclear Aplicada à Medicina pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da USP. Pós-doutor pelo Development Endocrinology Branch, National Institutes of Health (USA). Médico Consultor do Laboratório Clínico do HIAE.

Marcelo Henrique Wood Faulhaber
Médico Patologista Clínico. MBA Executivo pela Coppead da UFRJ (1988). MBA em Gestão Estratégica de Saúde pela Estácio de Sá (2001). Ex-diretor Geral do Laboratório Sérgio Franco. Ex-coordenador Médico do Laboratório Clínico do HIAE. Ex-diretor Técnico do Instituto Adolfo Lutz. Assistente de Direção da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP.

Maria Elizabete Mendes
Médica Patologista Clínica. Doutora em Medicina-Patologia pela FMUSP. Administradora Hospitalar e de Sistemas de Saúde pela EAESPE-FGV. Responsável pelo Núcleo da Qualidade e Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Chefe de Seção Técnica de Bioquímica de Sangue da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Auditora do Programa de Acreditação do College of American Pathologists (CAP).

Marileia Scartezini
Farmacêutica e Bioquímica. Mestre em Bioquímica. Doutora em Genética. Pós-doutora em Hipercolesterolemia Familiar. Professora Associada da Universidade Federal do Paraná (UFPR) na Disciplina Bioquímica Clínica. Professora Colaboradora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR. Membro do Conselho Editorial do Periódico Científico Clinical Chimica and Laboratory Medicine (2010-2013).

Marina Pereira Colella
Médica Hematologista Assistente do Hemocentro da Unicamp. Doutorado em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Supervisora do Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da Unicamp.

Marinês Dalla Valle Martino
Médica com Título de Especialista em Patologia Clínica pela SBPC/ML. Mestrado e Doutorado pela FCMSCSP. Professora Adjunta da Disciplina Microbiologia da FCMSCSP. Coordenadora Médica do Setor de Microbiologia do Laboratório Clínico do HIAE.

Murilo Rezende Melo
Médico Patologista Clínico. Doutor em Ciências pela FCMSCSP. Professor Adjunto, Laboratório de Medicina Molecular, FCMSCSP.

Nairo Massakazu Sumita
Médico Patologista Clínico. Professor-assistente Doutor da Disciplina Patologia Clínica da FMUSP. Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP (LIM 03 da Patologia Clínica). Assessor Médico em Bioquímica Clínica do Fleury Medicina e Saúde. Consultor Científico do *Latin American Preanalytical Scientific Committee* (LASC) e Membro do Editorial Board do site *specimencare.com*. Diretor Científico da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

Natasha Slhessarenko
Médica Patologista Clínica e Pediatra. Mestre em Medicina pela FMUSP. Doutora em Medicina pela FMUSP. Professora Adjunto I do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Diretora Médica da DASA Regional, MT.

Paula Fernandes Távora
Médica Patologista Clínica pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). Título de Especialista pela SBPC/ML (TEPAC). Pós-graduação em Imunologia Celular (MPhil University of Cambridge – UK). MBA em Gestão em Saúde pelo IBMEC de Minas Gerais. Presidente da SBPC/ML, Biênio 2014-2015. Diretora Médica da Clínica de Imunização Vacsim Prevenção & Saúde de Belo Horizonte-MG.

Rosélia Silvia Cavalcante Coelho
Farmacêutica Bioquímica. Chefe do Setor de Patologia Clínica do Hospital de Messejana – Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM), Fortaleza-CE.

Sergio Graff
Médico. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Especialista em Clínica Médica pela SBCM. Título na Área de Atuação de Medicina de Urgência e Emergência. Pós-graduado em Toxicologia pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Mestre em Toxicologia pela USP. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Toxicologia. Diretor Médico da Toxiclin.

Suzimara Aparecida Vicente Tertuliano de Oliveira
Enfermeira com Habilitação Médico-cirúrgica e Licenciatura em Enfermagem pela UNIARARAS – Fundação Hermínio Ometto. Certificado de Responsabilidade Técnica junto ao Conselho Regional de Enfermagem de São

Paulo (COREN-SP) pelo Serviço de Enfermagem da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Coordenadora do Serviço de Enfermagem do Laboratório do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP). Green Belt Lean Seis Sigma. Auditora do Programa de Acreditação em Laboratório Clínico (PALC). Auditora da Organização Nacional de Acreditação (ONA). Sócia-fundadora da Empresa Suzimara & Sarahyba Consultoria e Treinamento LTDA. Consultora em Gestão na Fase Pré-analítica e Gestão da Qualidade.

Vera Lucia Pagliusi Castilho

Médica Patologista Clínica. Doutora em Medicina pela FMUSP. Diretora Técnica de Saúde I do Laboratório Clínico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas de São Paulo. Médica-chefe do Laboratório de Parasitologia Clínica da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Médica-assistente do Serviço de Patologia Clínica da ISCMSP. Professora Convidada do Módulo de Patologia Clínica na Área Parasitologia Clínica do Departamento de Patologia da FMUSP.

Vítor Mercadante Pariz

Médico Patologista Clínico. Pós-graduação em Administração para Médicos da FGV-SP. Diretor de Defesa Profissional da SBPC/ML, Biênio 2014-2015. Diretor Administrativo do Quaglia Laboratório de Análises Clínicas Ltda/ Grupo Sabin. Diretor da Associação Paulista de Medicina (APM) – Regional de São José dos Campos. Auditor do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da SBPC/ML. Membro da Comissão Científica do Instituto de Ensino e Pesquisa na Área da Saúde (IEPAS) – FEHOESP e SINDHOSP.

Wilson Shcolnik

Médico Patologista Clínico. Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/Fiocruz) – Subárea de Planejamento e Gestão. MBA em Gestão pela Qualidade Total pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Gerente Corporativo de Relações Institucionais do Grupo Fleury. Presidente da SBPC/ML, Biênio 2006-2007. Diretor de Acreditação e Qualidade da SBPC/ML, Biênio 2014-2015.

Sumário

Prefácio **23**

1. Definição, terminologia e histórico 25
   Kátia Regina Cesar

2. Como implantar o teste laboratorial remoto em serviços de saúde 33
   Adriana Caschera Leme Faulhaber
   Marcelo Henrique Wood Faulhaber

3. Fase pré-analítica e qualidade da amostra biológica..... 41
   Ismar Venâncio Barbosa

4. Controle da qualidade em testes laboratoriais remotos 59
   Maria Elizabete Mendes
   Nairo Massakazu Sumita

5. Validação do teste laboratorial remoto na prática laboratorial 89
   Kátia Regina Cesar

6. Tecnologia da informação em testes laboratoriais remotos 101
   Murilo Rezende Melo
   Keli Cardoso de Melo

7. Teste laboratorial remoto: regulação, acreditação e segurança do paciente 115
Wilson Shcolnik
Alvaro Rodrigues Martins
Luisane Maria Falci Vieira
Claudia Maria Meira Dias
Adagmar Andriolo

8. Aplicação do teste laboratorial remoto nas diversas áreas da medicina laboratorial
- 8.1. Endocrinologia
  - 8.1.1. *Diabetes mellitus* 161
    Cristina Khawali
  - 8.1.2. Glicemia hospitalar: aspectos laboratoriais. 177
    Fábio Sodré
  - 8.1.3. Glicemia hospitalar: aspectos clínicos 193
    Denise Momesso
  - 8.1.4. Paratormônio intraoperatório 203
    Marcelo Cidade Batista
    Luciana Pinto Brito
  - 8.1.5. Gonadotrofina coriônica humana (hCG) 231
    Marcelo Cidade Batista
    Helena Panteliou Lima Valassi

- 8.2. Cardiologia
  - 8.2.1. Perfil lipídico 255
    Marileia Scartezini
  - 8.2.2. Marcadores cardíacos 265
    Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

- 8.3. Pediatria
  - 8.3.1. Neonatologia. 279
    Natasha Slhessarenko

- 8.4. Hematologia
  - 8.4.1. Coagulação 303
    João Carlos Campos Guerra

- 8.5. Microbiologia
  - 8.5.1. Doenças infecciosas bacterianas 319
    Antonia Maria de Oliveira Machado
    Marinês Dalla Valle Martino
  - 8.5.2.Doenças infecciosas virais 329
    Lorena Brito de Faro
  - 8.5.3. Papel dos testes laboratoriais remotos no diagnóstico da infecção por HIV: recomendações atuais. 343
    Celso Francisco Hernandes Granato
    Carolina dos Santos Lázari

- 8.6.Nefrologia 351
  Adagmar Andriolo

- 8.7. Toxicologia
  - 8.7.1. Drogas de abuso 371
    Alvaro Pulchinelli Junior
  - 8.7.2. Etanol 385
    Alvaro Pulchinelli Junior
  - 8.7.3. Intoxicação exógena 391
    Alvaro Pulchinelli Junior
    Sergio Graff

- 8.8.Oncologia
  - 8.8.1. Cânceres de próstata, bexiga, colorretal e de mama 401
    Adagmar Andriolo

- 8.9. Medicina intensiva
  - 8.9.1. Análise de gases sanguíneos e eletrólitos 413
    Nairo Massakazu Sumita
    Maria Elizabete Mendes

- 8.10. Parasitologia
  - 8.10.1. Aplicação do teste laboratorial remoto em parasitologia 435
    Vera Lucia Pagliusi Castilho
    Elenice Messias do Nascimento Gonçalves

9. Modelo de implantação de testes laboratoriais remotos
- 9.1. Coagulação 457

Fernanda Loureiro de Andrade Orsi
Marina Pereira Colella
Joyce Maria Annichino-Bizzacchi
- 9.2. Troponina 471

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira
- 9.3. Experiência da integração de múltiplos equipamentos em testes laboratoriais remotos 475

Rosélia Silvia Cavalcante Coelho
- 9.4. Coleta de amostra para testes laboratoriais remotos em ambiente de pronto-socorro 477

Suzimara Aparecida Vicente Tertuliano de Oliveira

10. Custo laboratorial 491

Vítor Mercadante Pariz
Gustavo Aguiar Campana

11. Indicadores laboratoriais em testes laboratoriais remotos 497

César Alex de Oliveira Galoro
Fernando de Almeida Berlitz
Wilson Shcolnik

12. Coordenador de testes laboratoriais remotos 513

Nairo Massakazu Sumita
Maria Elizabete Mendes

13. Posicionamento oficial: Diretriz para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) 517

Carlos Alberto Franco Ballarati
Paula Fernandes Távora
Nairo Massakazu Sumita
Adagmar Andriolo

Índice remissivo **531**

Prefácio

É com redobrada satisfação que apresentamos essa segunda edição das *Diretrizes para a Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML)*. A necessidade de uma nova edição em apenas dois anos, é uma constatação objetiva da velocidade com que novos princípios metodológicos e novas aplicações são incorporados a esta atividade laboratorial, a qual tem se tornado, cada vez mais relevante, principalmente, mas não exclusivamente, em laboratórios localizados nas instituições de atendimento à saúde.

Novamente, a SBPC/ML assume posição de vanguarda, preocupada com o uso racional dos recursos laboratoriais. Contando com a colaboração de um grande número de profissionais, especialistas experientes e atuantes, oferece à comunidade, essa nova edição, revista e ampliada.

Como área de aplicação ampla relativamente nova e com acelerado ritmo de desenvolvimento, os TLR estão sendo, ainda, objeto de estudo em seus aspectos legais e normativos, fazendo com que seja imperiosa a revisão e atualização das normas regulatórias, bem como das exigências quanto à garantia da qualidade e segurança dos pacientes. Nesta edição, são apresentadas as mais recentes exigências para a implantação e validação dos TLR.

O aperfeiçoamento concomitante da tecnologia da informática tem sido um forte aliado dos TLR, possibilitando sua aplicação em novas esferas diagnósticas, ampliando, consideravelmente, seu poder de resolutividade. Por essa razão, a informática ganhou nova dimensão na presente obra.

Nesta versão, além dos conceitos fundamentais e aplicações já apresentados na primeira edição, são descritas novas áreas em que os TLR passaram

a desempenhar papel importante, como na cardiologia, com ênfase no perfil lipídico; em microbiologia, atentando para as doenças bacterianas emergentes, testes moleculares, parasitologia, controle de qualidade e limitações dos TLR em diagnósticos de doenças virais; em oncologia, não apenas em relação à detecção de marcadores tumorais circulantes ou genéticos, mas também outros parâmetros que contribuem para a melhoria no atendimento aos pacientes oncológicos.

Tenha uma excelente leitura.

Paula Fernandes Távora
Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – Biênio 2014-2015.

1. Definição, terminologia e histórico

DEFINIÇÃO

De acordo com a Resolução RDC n. 302, de 13 de outubro de 2005, que dispõe sobre regulamento técnico para o funcionamento de laboratórios clínicos, o teste laboratorial remoto (TLR) é realizado por meio de um equipamento laboratorial situado fora da área de um laboratório clínico. Também é chamado de teste laboratorial portátil (TLP), do inglês *point-of-care testing* (POCT).

As *Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT),* em seu posicionamento oficial de 2004, recomendam que seja utilizada no Brasil a nomenclatura teste(s) laboratorial(is) remoto(s), cuja sigla é TLR, e assim é definida: "teste laboratorial remoto (TLR): teste laboratorial passível de realização em sistemas analíticos especificamente desenvolvidos de forma a permitir a sua execução em locais que podem ou não pertencer à área física licenciada pela Vigilância Sanitária como parte integrante de um laboratório clínico. Os equipamentos e insumos são em geral portáteis e de utilização simples e rápida, e os testes podem ser realizados por equipe devidamente treinada e capacitada, em qualquer local próximo ao paciente".

O TLR também é conhecido como teste à beira do leito, teste rápido e teste ao lado do paciente. Trata-se de um teste realizado próximo ao paciente e que fornece resposta rápida; a amostra utilizada não é transportada; a análise é simplificada, e os operadores podem não pertencer ao laboratório (pacientes, enfermeiros, médicos). Os resultados dos testes rápidos podem ser utilizados como triagem ou diagnóstico.

São utilizados em hospitais, unidades de emergência, clínicas especializadas, ambulâncias, em casa, pelos pacientes que fazem automonitoramento, e em campanhas de promoção de saúde.

Como vantagens do TLR em relação à metodologia convencional, destacam-se o menor tempo de processamento da amostra e, em consequência, a maior rapidez na decisão médica relativa ao tratamento, a redução no tempo de internação em casos de hospitais e, em algumas situações, a redução da morbidade e da mortalidade.

A principal razão da redução do tempo de análise do TLR é decorrente da utilização de sangue total e do mínimo de transporte e preparo da amostra.

Os erros pré-analíticos ocorrem em menor proporção, por exemplo, em relação ao transporte da amostra, já que ela é minimamente transportada. Os erros pós-analíticos também são praticamente eliminados, uma vez que os resultados são apresentados logo após o processamento diretamente ao médico ou ao enfermeiro.

Os equipamentos utilizados para TLR costumam ser de pequeno porte e usualmente portáteis, podendo ser operados fora do laboratório, oferecendo maior rapidez no resultado. Geralmente, o TLR exige menor volume de amostra em relação ao utilizado no laboratório. Em alguns casos, a tecnologia consiste em uma simples tira impregnada com um determinado reagente à qual se acrescenta uma pequena gota de sangue.

São considerados TLR os testes laboratoriais executados dentro de estabelecimentos de saúde ou em locais onde se provêm cuidados médicos, porém realizados fora da área física delimitada e específica de um laboratório clínico. A execução desses testes não requer pessoal de laboratório fixo no local de realização dos testes, podendo ser realizada por qualquer profissional de saúde devidamente treinado para integrar o grupo operacional de TLR. Os equipamentos utilizados na execução desses exames são, por definição, portáteis, oferecendo a possibilidade de transporte para as proximidades do local onde o paciente se encontra.

De acordo com as *Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT)*, da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), no escopo dos TLR não estão incluídas as seguintes situações:

- testes realizados em laboratórios satélites (unidades do laboratório central dentro de uma mesma instituição, com espaço físico e pessoal dedicado);
- monitorações do paciente *in vivo*;
- testes realizados pelo próprio paciente (ou um familiar ou responsável). Esse tipo de teste é denominado teste domiciliar (TD) ou *home testing* (HT) e merece regulamentação e orientações específicas.

Na Tabela 1, estão descritos exemplos de testes disponíveis em plataforma TLR.

TABELA 1 Exemplos de testes laboratoriais disponíveis em plataforma TLR

Categoria	Testes
Eletrólitos e substratos	Sódio, potássio, cloretos, bicarbonato, creatinina, ureia e glicose, cálcio total, cálcio ionizado
Gases sanguíneos	O_2, CO_2 e pH
Lipídios	Colesterol, triglicérides, HDL e LDL
Bioquímica	ALT (TGP), AST (TGO), fosfatase alcalina, amilase, GGT, bilirrubina total, aminas
Diabetes mellitus	Glicose, hemoglobina glicada, frutosamina, cetonas, microalbuminúria
Drogas de abuso	Álcool e etanol, metanfetaminas, canabinoides, cocaína, metanefrinas, nicotina, opiácios, barbituratos, benzodiazepínicos
Marcadores cardíacos	CK, LDH, troponina, mioglobina, BNP, pró-BNP
Aids	HIV
Infecções por estreptococos	*Streptococcus pyogenes*
Infecções por *H. pylori*	*Helicobacter pylori,* anticorpo e antígeno
Hormônios	hCG, gonadotrofinas hipofisárias, LH, FSH, estrona 3-glicuronídeo
Drogas terapêuticas	Digoxina
Doenças infecciosas	*Mycoplasma*, *C. difficile*, *E. coli*, marcadores de hepatites, clamídia, *influenza* A/B, mononucleose infecciosa
Marcadores tumorais	BTA, PSA, hCG
Coagulação	Tempo de protrombina

(continua)

TABELA 1 Exemplos de testes laboratoriais disponíveis em plataforma TLR *(continuação)*

Categoria	Testes
Hematologia	Hemoglobina, microematócrito, VHS
Fezes	Sangue oculto
Urina	Tiras reagentes, catalase, cetonas
Miscelânea	pH vaginal, pH de escarro, sangue oculto gástrico, lactato

BTA: *bladder tumor associated antigen*; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; LDH: lactato desidrogenase; BNP: peptídeo natriurético cerebral; HIV: vírus da imunodeficiência humana; hcG: gonadotrofina coriônica humana; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante; PSA: antígeno prostático específico; VHS: velocidade de hemossedimentação.

TERMINOLOGIA

O regulamento federal americano que normatiza os testes laboratoriais nos Estados Unidos é a Norma CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments). Em 1988, o CLIA determinou que os requisitos do laboratório clínico devem ser baseados na complexidade dos testes realizados e estabeleceu uma classificação para esses testes.

O CLIA classifica os exames de laboratório em alta complexidade, moderada complexidade e *waived* ou, simplificadamente, em *waived* e *non-waived*. Os testes *waived* são reconhecidos pela Food and Drug Administration (FDA) para uso domiciliar e caracterizam-se pelo emprego de metodologia tão simples que a possibilidade de erro no resultado é insignificante e não representa risco de dano ao paciente se o teste for realizado de forma incorreta.

Os testes realizados por profissionais que não pertencem ao laboratório, ou seja, TLR, geralmente apresentam menor complexidade (*waived*).

A lista dos testes classificados como *waived* está em constante revisão e pode ser consultada no site www.fda.gov.

HISTÓRICO

A literatura demonstra que os TLR não são um assunto novo. Sua origem está ligada às bases da história da medicina laboratorial. Ironicamente, todos os testes de laboratório começaram como TLR.

A prática da medicina em tempos antigos era restrita ao exame físico e à observação do paciente, e qualquer estudo de laboratório estava restrito às substâncias naturalmente eliminadas pelo corpo.

Acredita-se que o diagnóstico laboratorial teve início com o teste de urina, observada pelo médico ao lado do paciente, provavelmente em sua casa.

A avaliação de urina pelos médicos sumérios e babilônicos foi documentada em placas de argila que datam de 4000 a.C. Antes de Hipócrates (460-370 a.C.), babilônios, egípcios e as culturas orientais eram familiarizados com as interferências da urina no diagnóstico. Culturas hindus tinham conhecimento de que a urina de alguns pacientes tinha sabor adocicado e atraía formigas.

Os primeiros registros escritos de teste de gravidez em urina datam de 1350 a.C. e foram encontrados em papiros egípcios. O teste de gravidez era realizado por meio do derramamento de urina em sementes de cereais como trigo e cevada. Se a germinação ocorresse, a paciente doadora da urina era diagnosticada como grávida.

Na Idade Média, surgiu o uroscópio, por intermédio do qual se realizava um exame visual de urina coletada em frascos em forma de bexiga. O uroscópio caiu em desuso no século XIX, quando seu uso tornou-se prática de charlatães interessados em vender poções milagrosas para doenças que podiam ser vistas pelo uroscópio. O aparelho voltou a ter credibilidade por volta de 1600 com o novo Colégio Europeu de Médicos, que detalhou a utilidade clínica e as limitações do exame de urina naquela época.

A urina ainda é um material muito utilizado em testes de laboratório, e sua análise química desenvolveu-se no século XIX. A tira para urina contendo reagentes impregnados para identificação de glicose (método de Fehling baseado na redução do cobre) e proteína (ácido pícrico ou tungstato de sódio) foi desenvolvida em 1883.

Em meados de 1900, métodos enzimáticos para glicose em papel filtro foram desenvolvidos e tornaram-se amplamente utilizados para teste de urina e sangue. Nessa mesma época, surgiram os imunoensaios que passaram a ser comercializados para o diagnóstico rápido da gravidez. Essas tecnologias foram aplicadas a outros analitos e deram origem a muitas das metodologias ainda em uso atualmente.

Em 1921, Fritz Feigl publicou a técnica de *spot analysis*, que possibilitou a criação de sistemas de reação, tecnologia aplicada mundialmente em diversas áreas, como exames laboratoriais, investigações forenses, análises geoquímicas e ambientais, etc. Enquanto antes era preciso colher grandes quantidades de

material para fazer análises, com as reações desenvolvidas por Feigl, outros pesquisadores foram capazes de lançar conjuntos diagnósticos que permitiram a realização dos testes com uma única gota de amostra.

Em 1941, foi lançado o primeiro teste de glicose na urina que permitiu a realização do exame na casa do paciente. A companhia Miles revolucionou o mercado diagnóstico *in vitro* com o Clinitest, no formato de tabletes efervescentes para testar a presença de açúcar na urina.

O primeiro medidor de glicose no sangue com a utilização de tira reagente com leitura visual foi também desenvolvido pelos cientistas da Miles em 1965, com o nome de Dextrostix® A Miles foi também a pioneira a lançar, em 1969, por meio da divisão Ames, o primeiro glicosímetro de reflectância portátil (com massa de 1,4 kg), que possibilitava a leitura quantitativa da concentração de glicose em tira reagente.

Atualmente, as tiras reagentes são impregnadas de indicadores químicos, e a reação ocorre em uma área específica. Além das tiras, outros dispositivos podem ser utilizados, como tubos, cartões, cartuchos ou cassetes. Os métodos utilizados nesses dispositivos são variados e incluem reações por aglutinação, colorimetria, reação enzimática, eletroquímica, espectrofotométrica, ensaio imunológico, etc. A avaliação do resultado pode ser feita pela visualização de cor, aglutinação, aparecimento de uma linha colorida, símbolo ou número.

A tira reagente também pode testar múltiplos analitos; há, por exemplo, as tiras de urina que testam pH, densidade, glicose, proteína, bilirrubina, cetonas, nitrito, presença de sangue e leucócitos.

A leitura de tiras reagentes por equipamentos específicos evita erros comuns que dependem do operador, como leitura no tempo adequado e correta interpretação do resultado. Normalmente, esses dispositivos são de fácil operação e a tela de leitura pode mostrar instruções de manuseio. Outras características incluem: capacidade de armazenar informações de calibração, específicas de lotes de tiras reagentes, e capacidade de recuperar resultados.

Os equipamentos portáteis foram desenvolvidos para atender as necessidades de utilização em enfermarias, centros cirúrgicos ou de cuidado intensivo, clínicas e outras áreas distantes do laboratório central. Os aparelhos, em geral, são maiores do que aqueles utilizados pelos pacientes para automonitoramento, mas também devem atender requisitos como simplicidade de uso, robustez, concordância com os resultados do laboratório central e segurança na operação. Atualmente, a diferenciação entre esses produtos de diferentes fornecedores se dá pela capacidade de identificação do operador e do paciente,

transmissão de resultados via interface para o sistema informatizado do laboratório ou do hospital, identificação de reagentes, calibradores e controles e impressão de resultados.

Os equipamentos de gasometria representam os primeiros modelos de testes rápidos ou TLR e estão disponíveis há cerca de 50 anos. Hoje, esses equipamentos são capazes de medir outros analitos, além de pH e gases sanguíneos, e profissionais que não pertencem ao laboratório, mas recebem treinamento adequado, podem operar esses analisadores com segurança.

Outros equipamentos para bioquímica e imunoquímica, marcadores cardíacos, coagulação, hematologia e urinálise foram desenvolvidos para TLR em razão dos avanços da tecnologia, que permitiram incorporar em aparelhos menores as características essenciais das máquinas disponíveis no laboratório central. Paralelamente, o desempenho analítico do TLR também evoluiu em relação aos métodos de referência e aos recursos para prevenir erros causados pelo operador.

Durante toda a história dos testes de laboratório, sempre houve a preocupação com a confiabilidade dos resultados. O reconhecimento para a implementação dos sistemas de garantia da qualidade necessários para a confiabilidade e a acurácia dos resultados influenciou a tendência ao laboratório centralizado e altamente controlado, no qual os testes de alta complexidade e grande volume eram realizados.

A capacidade de tomada de decisão rápida, que era permitida com a descentralização dos testes de laboratórios, no início ficou prejudicada, já que, no modelo de laboratório centralizado, há questões pré e pós-analíticas (transporte da amostra, entrada e processamento dos exames, envio de resultado) que devem ser atendidas.

A decisão de fazer o teste no laboratório centralizado ou de utilizar o TLR ainda é complexa, e o principal fator a ser considerado nessa decisão é o benefício no prognóstico do paciente.

Nos Estados Unidos, no final dos anos de 1960, a qualidade dos resultados de exames de laboratório tornou-se uma preocupação pública. Por isso, em 1988, foi criada uma regulamentação denominada CLIA'88 (Clinical Laboratory Amendments of 1988) para garantir o mínimo de qualidade necessária, independentemente do local onde o exame era realizado.

Nessa época, os testes de laboratório, comumente realizados como TLR, incluíam: testes de urina em tira reagente, de sangue oculto nas fezes, teste de gravidez na urina, glicose e hemoglobina em sangue total. Esses testes foram classificados em uma categoria denominada *waived*. O desempenho dos testes

waived tinha requisitos mínimos: simplesmente seguir as recomendações do fabricante. Estudos posteriores demonstraram que, muitas vezes, os requisitos mínimos não eram atendidos.

O crescimento do TLR é contínuo e impulsionado por avanços tecnológicos, e a cada dia surgem novos analitos que não estavam previamente disponíveis no formato de teste rápido. No futuro, cada vez mais equipamentos deverão evitar a necessidade de obtenção de amostra (p.ex., sensores internos para determinação dos gases sanguíneos, medidas transcutâneas para glicose, bilirrubina, etc.). Independentemente dos avanços na tecnologia e do fato de o teste ser realizado no laboratório centralizado ou como TLR, há necessidade de adesão aos sistemas da qualidade para garantir a acurácia e a confiabilidade nos resultados do laboratório e, consequentemente, o melhor cuidado ao paciente.

Entre os desafios do TLR para ampliar sua utilização, há alguns fatores importantes, como: simplicidade de uso e robustez, inclusão de vários analitos na mesma plataforma e possibilidade de conectividade com o profissional de saúde ou clínica, o hospital, nos casos em que o aparelho é utilizado diretamente pelo paciente, e o laboratório.

BIBLIOGRAFIA

1. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA): List of Waived Tests. Disponível em: <http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Categorization_of_Tests.html>.

2. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Posicionamento oficial 2004 – Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT). Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090723141248.pdf>. (Acesso em: 10 fev 2015.)

2. Como implantar o teste laboratorial remoto em serviços de saúde

Já se trata de realidade a utilização dos testes laboratoriais remotos (TLR ou, do inglês, *point-of-care testing* – POCT) nos serviços de saúde do Brasil. O custo desses testes ainda é alto, seu emprego em instituições de saúde começa a ser regulamentado, e os profissionais dos laboratórios clínicos já estão conscientes de sua responsabilidade. Com base nos trabalhos de uma pioneira comissão da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), que publicou seus resultados no final de 2004, por meio das *Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT)*, e na publicação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da RDC n.302, em novembro de 2005, e a consequente inclusão desses requisitos nas Normas PALC a partir de 2007, foi definido que a responsabilidade técnica desses tipos de exames pertence aos profissionais do laboratório clínico. De forma crescente, os laboratórios clínicos estão assumindo a gestão dos TLR utilizados em hospitais, mas ainda encontram barreiras para, de fato, assumirem essa missão ou determinação legal.

Existem solicitações de implantação de TLR em locais onde eles não são claramente necessários. A motivação dessas solicitações está relacionada ao fato de que não é evidente para o cliente (médico ou paciente) o que se pode esperar em termos de tempo de liberação dos exames pelo laboratório clínico. A principal utilidade dos TLR é a redução do tempo de entrega do resultado.

Vale salientar que tão importante quanto a implantação é a etapa de discussão sobre a necessidade ou não de uso dos TLR e qual o tipo mais indicado para cada aplicação. Ao contrário do que imagina o não especialista (entenda-se, aqui, profissional que não tenha formação em atividades laboratoriais),

os exames realizados à beira de leito têm, sim, sua complexidade, tendo, em parte dos casos, de ser realizados com grande rigor técnico para a obtenção de resultados consistentes. É preciso deixar claro que esses testes consomem tempo de profissionais que estão na assistência e que, se estiverem sobrecarregados, a necessidade de executar os TLR aumentará o tempo entre a coleta e o resultado, em vez de poupar tempo. O uso inadequado da tecnologia pode levar ao aumento de custos, sem maiores benefícios. Testes não confiáveis podem determinar resultados não adequados, com perda de tempo e dinheiro. Outra grande preocupação está relacionada à troca de pacientes, já que, em grandes unidades de pronto atendimento, o mesmo profissional atende vários pacientes ao mesmo tempo, tendo de realizar diferentes tipos de procedimentos simultaneamente. Hospitais acreditados (pela Joint Commission International [JCI] ou pela Organização Nacional de Acreditação [ONA]) poderão ser obrigados a aumentar o quadro de pessoal para que os TLR sejam usados sem prejuízo à assistência. Também será fundamental a integração com os sistemas de informática do local em questão, já que todas as dosagens terão de gerar laudos, que deverão ser liberados por profissionais habilitados. A existência de tubos pneumáticos para o transporte de amostras de maneira rápida para o laboratório clínico deve ser considerada fator inibidor para o uso de TLR.

Assim, os TLR devem ser implantados mesmo que tenham um custo mais alto por teste, desde que a maior rapidez na disponibilização do resultado seja uma vantagem comprovada para o benefício do paciente.

Para a implantação com sucesso de TLR, deve-se levar em consideração, entre outros aspectos, o nível de informatização do local, para garantir o atendimento aos questionamentos relacionados a seguir:

1. **Qual profissional irá realizar o TLR?** Para a realização dos exames, pode-se contar com técnicos de enfermagem, enfermeiros, biomédicos, farmacêutico-bioquímicos, biólogos e médicos, desde que previamente treinados.
2. **Como garantir que serão realizados os controles com a frequência preconizada?** Nos casos em que há gerenciamento por *software*, basta configurar o sistema de forma a não permitir o uso do equipamento se os controles não tiverem sido passados da forma e frequência adequadas. Nas situações em que a gestão do processo é feita manualmente, a fim de garantir que o preconizado seja atendido, aconselha-se grande investimento nos treinamentos operacionais, já que não existem travas automáticas e frequentes auditorias. Nesses casos, sugere-se que os registros dos dados de controles sejam feitos em plani-

lhas ou em cadernos de registros, a fim de garantir a rastreabilidade de todo o processo.

3. **Como garantir que só pessoas habilitadas e previamente treinadas realizem as dosagens?** Novamente, se for possível contar com o auxílio de um *software* gerenciador, essa trava pode ser feita por configurações do sistema; caso contrário, é necessário contar com a conscientização dos envolvidos no processo.
4. **Como demonstrar que a recapacitação anual dos usuários foi realizada?** Todos os treinamentos devem estar registrados de forma a poderem ser consultados prontamente em caso de necessidade.
5. **Qual o fluxo adequado para a emissão dos laudos?** A emissão pode ser feita automaticamente por intermédio de um *software* que esteja ligado ao sistema de informática hospitalar (HIS) ou ao sistema de informática laboratorial (LIS) ou deve ser feita manualmente por profissionais habilitados (médicos, biomédicos, farmacêuticos-bioquímicos ou biólogos).
6. **Existirá a rastreabilidade necessária em todas as etapas?** É necessário avaliar com cautela todos os passos envolvidos no processo e evidenciar a existência de rastreabilidade de ponta a ponta, garantindo a possibilidade de resgate desde aquele que passou por um controle de qualidade até aquele que liberou o laudo.
7. **Como garantir que os resultados liberados pelo TLR sejam compatíveis com os emitidos pelo laboratório clínico?** Aconselha-se a realização de comparativos semestrais, caso existam exames em comum entre os realizados à beira de leito e os realizados no laboratório clínico.
8. **Existe teste de proficiência para cada analito dosado pelo TLR?** Para laboratórios acreditados pelo College of American Pathologists (CAP) ou por sistemas de acreditação hospitalar, todos os TLR devem possuir testes de proficiência.
9. **Como serão descartados os resíduos gerados?** Os laboratórios clínicos contam com autoclaves, para que seus resíduos sejam tratados antes de descartados; porém, no caso dos TLR, existe uma dificuldade em definir qual a melhor forma de descartar os tubos e outros materiais utilizados, já que, nas áreas remotas, não serão autoclavados e o transporte de resíduos para o laboratório, caso sejam distantes, não será permitido por legislação. Esse assunto deve ser tratado individualmente de acordo com a necessidade e a possibilidade de cada instituição.

Outras questões devem ser respondidas de acordo com as características da instituição, por exemplo, se as operadoras de saúde pagarão pelos testes, qual

centro de custos ou unidade operacional da instituição de saúde arcará com os custos dos exames e como será dividida a receita ou a lucratividade.

Quando não se pode contar com um alto nível de informatização, a implantação é de certa forma mais trabalhosa e complexa.

É essencial a participação de todos os envolvidos ou interessados na implantação. O laboratório clínico participa com seu conhecimento em características técnicas do teste, avaliando sensibilidade, especificidade, tempo de execução, praticidade, reprodutibilidade, tipo de material a ser utilizado e outros aspectos que certamente são necessários para o processo de validação de uma metodologia em laboratório. De igual importância, é fundamental a participação dos médicos e do corpo de enfermagem da instituição.

Para que a implantação tenha sucesso, é imprescindível contar com o trabalho de uma equipe multidisciplinar. A conscientização dos profissionais de saúde sobre a importância de cada passo envolvido nos TLR talvez seja o fator crítico de sucesso na implantação. Sem o comprometimento das diversas partes, fica praticamente impossível que o sistema funcione de forma adequada. A Tabela 1 apresenta os diversos grupos a serem envolvidos e suas atividades.

TABELA 1 Grupos a serem envolvidos e as respectivas atribuições durante e após a implantação do TLR nos serviços de saúde

Grupo envolvido	Atividade durante a implantação	Atividade pós-implantação
Laboratório clínico	Escolher o tipo de TLR Verificar registro na Anvisa Validar Descrever o procedimento Indicar o teste de proficiência Fornecer treinamento Implantar Esclarecer todas as necessidades legais	Monitorar e garantir que todas as exigências legais e de qualidade sejam cumpridas
Área de suprimentos	Definir fluxo dos insumos Garantir o atendimento a todas as áreas	Monitorar o vencimento dos lotes em estoque Prever sazonalidade de utilização

(continua)

TABELA 1 Grupos a serem envolvidos e as respectivas atribuições durante e após a implantação do TLR nos serviços de saúde *(continuação)*

Grupo envolvido	Atividade durante a implantação	Atividade pós-implantação
Engenharia clínica	Prover as instalações elétricas Determinar a substituição de equipamentos com defeito	Instalar Registrar Substituir
Tecnologia da informação	Avaliar a possibilidade de uso de recursos já existentes (interface com o HIS ou o LIS) ou desenvolvimento de outros	Monitorar os sistemas implantados (ações corretivas e preventivas)
Treinamento em saúde	Escolher melhor ferramenta para a capacitação dos usuários	Manter conteúdo atualizado Registrar Acompanhar retreinamento
Área de compras	Negociar preços Negociar prazos de pagamento	Manutenção dos contratos
Enfermagem	Indicar pessoas-chave para apoiar a implantação Indicar dificuldades Frequentar treinamentos Acatar os conceitos de realização de exames	Participar dos retreinamentos Indicar problemas Realizar procedimentos conforme a orientação
Área comercial	Negociar com convênios e fontes pagadoras	Garantir cobertura para os procedimentos
Administração dos pacientes internados da instituição	Distribuir despesas por centros de custos	Garantir o cumprimento das regras acordadas
Comitês de segurança, infecção hospitalar e diabete	Avaliar impactos de forma preventiva	Contribuir para que os objetivos sejam alcançados
Corpo clínico	Ser envolvido e comunicado	Receber relatórios dos avanços

HIS: sistema de informática hospitalar; LIS: sistema de informática laboratorial; TLR: teste laboratorial remoto.

O procedimento operacional padrão descrito pelo laboratório clínico deve ser o mais completo possível e conter as seguintes informações:

- tipo de amostra a ser utilizado;
- procedimento detalhado de coleta;
- forma de identificação do material;
- processamento;
- metodologia e possíveis interferentes;
- valores de referência;
- instruções referentes ao controle da qualidade;
- *layout* do resultado;
- frequência de calibrações e controles;
- forma de registrar possíveis ocorrências relacionadas ao controle da qualidade;
- ações a serem tomadas quando os resultados forem alterados, incluindo valores críticos.

Em implantações em que não há alto grau de informatização, é necessário utilizar outros tipos de processos, a fim de garantir que as premissas sejam cumpridas. Fica-se mais dependente de registros manuais e de auditorias mais frequentes. É claro que, quanto mais dependente de ações humanas, mais difícil se torna o controle do processo. Em implantações nas quais o número de equipamentos é grande, como o de glicosímetros em instituições de médio e grande portes, torna-se praticamente impossível o controle dos equipamentos a distância. Já para equipamentos que dosam analitos de menor demanda, como a troponina, em lugares onde normalmente existe somente um aparelho no pronto atendimento e outro na UTI, fica mais fácil a monitoração.

A implantação de TLR acoplados a *softwares* de gestão do próprio fabricante é muito mais amigável, já que garante total rastreabilidade do processo. Esses sistemas permitem habilitar para o uso dos equipamentos somente profissionais já treinados e bloquear os equipamentos caso os controles não tenham sido passados na frequência preconizada ou caso apresentem valores que não atendam aos preconizados. Os sistemas permitem integração com o HIS ou LIS, para que seja feita imediatamente a emissão de laudos definitivos e haja controle dos coeficientes de variação. Existem sistemas já integrados com módulos de *e-learning* para treinamento que, após a conclusão, já habilitam o profissional a utilizá-lo. É importante lembrar que há necessidade de validar as informações existentes até a exaustão.

Um passo muito controverso é o relacionado à emissão dos laudos contendo os resultados dos TLR. Seria fácil imaginar que, se o aparelho fica no pronto atendimento, o próprio médico seja responsável pela liberação do exame. No entanto, isso não costuma acontecer: os médicos, sobrecarregados pelo trabalho assistencial, apenas consultam os resultados, não assumindo a responsabilidade legal pela sua liberação, o que também não pode ser feito pelo pessoal de enfermagem. Para evitar esse tipo de problema, é possível recorrer à contratação de analistas de laboratório para a realização dos TLR, porém, isso torna ainda mais caro esse tipo de teste. Dessa forma, pode-se demonstrar mais um ponto em que a integração dos sistemas facilita a implantação de qualquer TLR e poderá proporcionar a liberação remota dos laudos pelo pessoal habilitado do laboratório clínico.

É muito importante lembrar que, independentemente do tipo de implantação escolhida, o maior problema em TLR é o aumento de erros analíticos. Por mais que as pessoas estejam treinadas para a tarefa, elas são realizadas por profissionais de outras áreas, com outras atribuições e que se descuidam, por vezes, de partes importantes do processo. Em resumo, erros em TLR são considerados mais frequentes do que em laboratórios clínicos. Deve-se levar em consideração que, se há aumento do risco, só se justifica a implantação de um TLR se o benefício for evidente.

BIBLIOGRAFIA

1. Ballarati CAF. Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR). Rio de Janeiro: SBPC/ML, 2004. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/?c=16.
2. College of American Pathologists. Point-of-care testing checklist from Commission on Laboratory Accreditation. Laboratory Accreditation Program, Northfield, IL, 2007. Disponível em: <http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/point_of_care_testing_sep07.pdf>.
3. Faulhaber MHW. Testes laboratoriais remotos. In: Guerra JCC, Ferreira CES, Mangueira CLP (eds.). Clínica e laboratório Prof. Dr. Celso Carlos de Campos Guerra. São Paulo: Sarvier, 2011. p.28-30.
4. Jacobs E, et al. Management. In: Nichols JH. The National Academy of Clinical Biochemistry – Laboratory Medicine Practice Guidelines – Evidence-based practice for point-of-care testing. Springfield: AACC Press, 2006. p.1-4.
5. O'Kane MJ, McManus P, McGowan N, Lynch PL. Quality error rates in point-of-care testing. Clin Chem. 2011;57(9):1267-71.

6. Price CP, St John A. Point-of-care testing for managers and policymakers from rapid testing to better outcomes. Washington: AACC Press, 2006.
7. Resolução da Anvisa RDC n. 302, de 13 de outubro de 2005. Regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil; 2005. Seção 1:35.
8. Ribeiro RS, et al. Importância da rastreabilidade da glicemia no ambiente hospitalar. Endocrinology Prime. 2011;2(3):14-16.

3. Fase pré-analítica e qualidade da amostra biológica

INTRODUÇÃO

Os equipamentos empregados na realização dos testes laboratoriais remotos (TLR) são, por definição, portáteis e oferecem a possibilidade de transporte para proximidades do local onde se encontra o paciente ou de permanência em locais adjacentes. As amostras, por sua vez, podem ser processadas no próprio local onde se encontra o paciente e onde foram obtidas ou, em casos especiais, deslocadas para distâncias pequenas, dentro do hospital, clínica ou mesmo do próprio laboratório.

A fase pré-analítica para a especificação da qualidade é de extrema importância, considerando que as variações que ocorrem podem não estar relacionadas às variações biológicas, sobre as quais se apoiam os critérios da especificação da qualidade analítica. Vários modelos podem ser utilizados, no entanto, o que vem sendo escolhido é aquele baseado na variação biológica. Outros modelos, todavia, podem ser adotados, e a Norma PALC v. 2013 sugere modelos cientificamente válidos como Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA'88), REBLAS e TONKS.

Estudos em diferentes centros têm apontado os fatores pré-analíticos como responsáveis por aproximadamente 70% dos erros registrados no laboratório clínico. Dessa forma, antecipando o processo analítico, o laboratório que deseja buscar adequada especificação de sua qualidade deve considerar, conhecer, controlar e, se possível, eliminar algumas variáveis que possam interferir nos resultados. Entre as causas mais comuns de variabilidade pré-analítica, há dieta, uso de drogas terapêuticas ou de drogas de abuso, infusão de fármacos, hemólise, lipemia, jejum, uso prolongado do torniquete na hora da punção

venosa, identificação incorreta da amostra, identificação incorreta do paciente, coleta da amostra em tubo incorreto, entre outras.

Em um primeiro posicionamento da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), foram apontadas algumas vantagens do TLR que destacavam, além da rapidez, o uso de pequena quantidade de amostra e amostra não centrifugada. Deve-se, no entanto, estabelecer critérios estreitos para rejeição de amostras, uma vez que um estudo multidisciplinar, publicado em 1997, avaliando critérios de rejeição de amostras, constatou que um grande percentual das amostras rejeitadas foram aquelas coletadas por microcoletas.

Sendo o TLR um teste laboratorial, está sujeito à maioria das variáveis que atuam sobre qualquer outro teste, sejam elas pré-analíticas, analíticas ou pós-analíticas.

É necessário reforçar, ainda, que a existência de variáveis pré-analíticas impõe as mesmas restrições, ou seja, fornecer resultados que apresentarão dificuldades na sua interpretação por terem o viés de um erro pré-analítico que, se for aleatório, poderá não ter suas causas evidenciadas, apesar das investigações, dificultando, assim, seu tratamento para corrigir a inadequação.

Como desvantagens, o documento publicado em 2004 apontava a falta de processos bem definidos para garantia da qualidade do resultado, existindo, na ocasião, normas referenciais e regulamentação ainda incipiente em relação ao TLR. As referências feitas nesse trabalho advêm de documentos do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

Quando os erros médicos são comparados com erros de diagnóstico e, sobretudo, erros no laboratório médico, observa-se que pouca atenção dirigiu-se à sua prevenção, e as razões para essa negligência são complexas.

Após a publicação de *To err is human*, a segurança do paciente passou a exigir especial atenção dos profissionais da saúde, embora ainda não se tenha conquistado os resultados que o problema exige.

Em relação aos TLR, a RDC n. 302, em seu item 6.2.13, determina que "a execução dos testes laboratoriais remotos – TLR (*point-of-care testing*) – e de testes rápidos deve estar vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar".

No entanto, o atendimento a esse critério ainda não evoluiu de forma a atender plenamente o requisito e, atualmente, poucos são os hospitais que têm suas práticas de TLR assessoradas pelo laboratório clínico e que incluem, além da responsabilidade técnica, os procedimentos de controle da qualidade e seus registros,

bem como a emissão dos laudos. Esse item vem sendo observado nas auditorias do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC), da SBPC/ML.

Uma revisão do problema em relação ao erro publicada por Plebani, em 2010, aponta várias razões para essa negligência; entre elas, a heterogeneidade e a ambígua definição do erro laboratorial, além da dificuldade de se detectar o erro em todas as fases e os processos de análise. Segundo a ISO/PDTR 22367 – Technical Report: Medical laboratories – Reduction of error through risk management and continual improvement, o erro laboratorial está difundido em todas as fases do processo (vide item 10 do referido documento) e, dessa forma, pode estar representado por qualquer falha, desde a solicitação do teste à liberação do resultado e à interpretação apropriada, assim como à reação a essa interpretação, podendo gerar, por conseguinte, impactos de vários níveis para o paciente. Em particular, os erros pré-analíticos somam, como citado anteriormente, cerca de 70% do total de erros no laboratório e produzem consequências clínicas, econômicas e legais comparáveis com aquelas associadas ao erro médico.

A SBPC/ML, atenta às questões da segurança do paciente, atualizou, em 2013, na norma do PALC, o capítulo sobre gestão dos riscos e da segurança do paciente, objetivando que os laboratórios busquem políticas e ações voltadas à gestão desses riscos, incluindo profissionais externos ao laboratório que estão envolvidos com procedimentos de TLR, procurando canais formais de comunicação de ocorrência de erros, acidentes e eventos adversos. Incluídos nessa problemática de erro nos resultados dos exames, os TLR são considerados, sobretudo se não forem gerenciados pelo laboratório.

A complexidade de se definir e abranger de forma ampla o que corresponde a erros laboratoriais e a urgência de se construir critérios voltados à prática de testes que são procedidos por profissionais diversos levaram a SBPC/ML a rever o documento de TLR, objetivando práticas mais bem definidas na busca de proteger a qualidade e a efetividade desses testes.

Para o adequado programa hospitalar de gestão dos TLR, seria ideal seguir um modelo que pudesse acompanhar todas as etapas e definisse os profissionais envolvidos no processo para melhor controle de suas etapas.

O diretor do laboratório, ou profissional por ele designado, pode assumir toda a operação e a gerência dos TLR, incluindo treinamento das equipes técnicas e de enfermagem do hospital, garantia da qualidade analítica, validação e comparabilidade de métodos, além da proficiência dos testes, avaliada pelo programa de proficiência que já integra os programas da qualidade da unidade laboratorial e no atendimento das exigências normativas e fiscais.

Um profissional médico do hospital pode atuar como consultor clínico e serve como ponte entre o laboratório e as diversas clínicas no acompanhamento dos resultados discrepantes ou que não se correlacionem com a clínica do paciente.

Um consultor técnico vinculado ao laboratório atua na gerência das questões técnicas e científicas dos protocolos a serem atendidos pelo laboratório. Esse profissional fica responsável pelo dia a dia da atividade dos TLR, ajudando as equipes técnicas ou de enfermagem responsáveis pela realização e reporte dos resultados. Quando ausente da unidade, o profissional pode permanecer disponível, de forma remota, por meio dos veículos de comunicação possíveis de serem aplicados na instituição (telefone, WhatsApp®, *e-mail*, etc.). Fica também responsável pela orientação para a solução de problemas, atendendo às políticas da instituição e às exigências normativas. Deve atuar na relação com o fornecedor dos equipamentos e na gestão dos suprimentos técnicos.

O pessoal técnico que operará os equipamentos, como equipes de enfermagem, biólogos e técnicos do laboratório, deve passar por treinamentos periódicos na realização dos testes (manual de procedimento), protocolos de controle da qualidade e adequado acompanhamento do que estabelece a instituição e os documentos da qualidade que gerenciam o processo.

Uma ampla e completa abordagem sobre esse assunto está mais bem relatada no Capítulo 2: "Como implantar o teste laboratorial remoto em serviços de saúde".

O objetivo deste capítulo é abordar questões relativas à fase pré-analítica e à qualidade da amostra para a realização dos TLR. A abordagem procura evidenciar ações para que os serviços possam:

a. identificar a necessidade clínica de utilizar um TLR e seu custo-efetividade;
b. evidenciar os componentes críticos dos programas de controle e de garantia da qualidade no TLR. Alguns equipamentos para TLR estão na categoria menos regulamentada, chamada *waived testing*. Originalmente, a categoria *waived* compreendia apenas oito testes e, posteriormente, foi expandida para treze. Na ocasião da publicação das *Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT)*, em 2004, já existiam mais de cinquenta testes na categoria *waived testing*. A Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) requer realização diária de controle da qualidade dos testes *waived,* ação corretiva documentada em caso de falha, rastreabilidade do resultado de um equipamento, controle da qualidade específico e capacitação formal de todos os operadores. Todos os testes ensaia-

dos em espécimes humanas para avaliação da saúde, diagnóstico, prevenção e tratamento são, nos Estados Unidos, regulados pela CLIA. No Brasil, a RDC n. 302 estabelece os critérios para a realização dos TLR, embora os chamados *waived tests* ainda tenham ampla venda, além de restrições do uso doméstico desses testes estabelecidas pela Anvisa. Os testes *waived* incluem um grupo de testes de fácil processamento, destinados a uso doméstico, aprovados pelos critérios da CLIA, que apresentam baixa complexidade em sua realização e baixa possibilidade de erros em seus resultados e foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA). No entanto, erros podem ocorrer em qualquer fase do procedimento, particularmente quando as instruções do fabricante não são seguidas ou quando o operador não está familiarizado com os procedimentos do teste a ser realizado. Alguns testes considerados *waived tests* têm alto potencial de promover impactos na saúde se não forem realizados de forma correta. Por exemplo, testes *waived* utilizados no ajuste de doses de medicamentos, como tempo e atividade protombínica em pacientes em uso de anticoagulantes ou ainda na monitoração de pacientes diabéticos em uso de insulina, podem ter consequências desastrosas. O mesmo se aplica aos testes para detecção de anticorpos da infecção pelo vírus do HIV. Assim, para prevenir essas implicações, os testes devem ser realizados de forma correta e por pessoal devidamente treinado e com conhecimento das boas práticas a serem seguidas na sua realização;

c. melhorar a conectividade entre o TLR e a política de cuidado do paciente;
d. definir o papel crítico do laboratório, programando a padronização, a coordenação e a gerência de um programa de TLR (Figura 1).

Nos processos pré-analíticos, devem-se gerenciar adequadamente:

- forma de requisição dos testes;
- preparo do paciente;
- identificação do paciente e da amostra;
- coleta, transporte e preservação dos materiais biológicos;
- critérios de rejeição da amostra.

Deve-se prestar atenção às variações aleatórias dos resultados, que podem ser originadas de três fatores: falha nos processos preestabelecidos que possa induzir a não conformidade na qualidade da amostra e, consequentemente, um erro pré-analítico; falha na fase analítica; e, por fim, alteração decorrente de

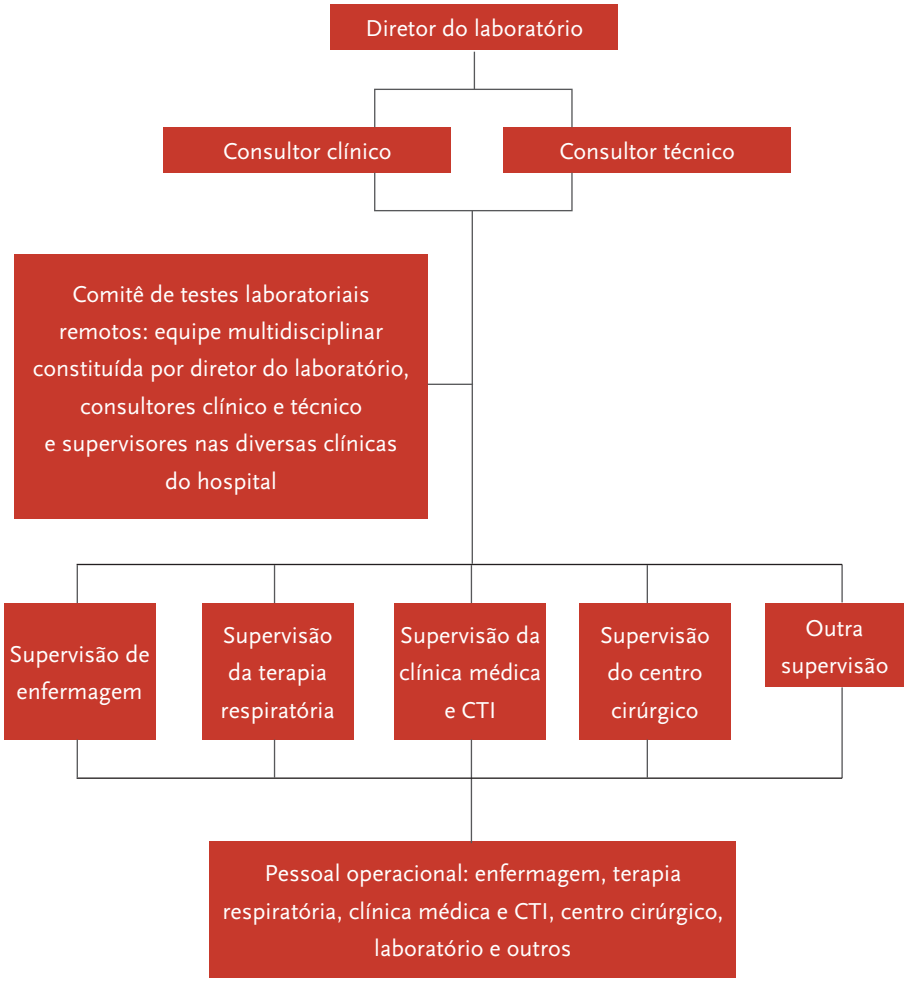

Diretor do laboratório
Consultor clínico
Consultor técnico
Comitê de testes laboratoriais remotos: equipe multidisciplinar constituída por diretor do laboratório, consultores clínico e técnico e supervisores nas diversas clínicas do hospital
Supervisão de enfermagem
Supervisão da terapia respiratória
Supervisão da clínica médica e CTI
Supervisão do centro cirúrgico
Outra supervisão
Pessoal operacional: enfermagem, terapia respiratória, clínica médica e CTI, centro cirúrgico, laboratório e outros

FIGURA 1 Organograma para atendimento aos testes laboratoriais remotos no hospital.

CTI: centro de terapia intensiva.

Fonte: adaptado do documento POCT04-A2 – CLSI.

uma variação biológica. É sabido que resultados de laboratório realizados em amostras biológicas inadequadas podem gerar consequências adversas.

Considerando que a frequência dos erros laboratoriais varia enormemente, dependendo do foco do estudo e da análise total de todos os processos que envolvem a realização desses testes, as publicações produzidas entre 1989 e 2007

evidenciaram que as fases pré-analítica e pós-analítica são mais importantes e mais vulneráveis a erros do que a fase analítica, hoje diminuída pela robótica acoplada aos equipamentos automatizados. Existem propostas amplas e bem conduzidas para a gestão dessa fase analítica, por meio de estudos bem orientados para entendimento e controle dos erros aleatórios e sistemáticos do processo analítico.

A especificação da qualidade analítica no laboratório foi bem estabelecida em conferência denominada *Strategies to Set Global Quality Specifications in Laboratory Medicine*, apresentada na cidade de Estocolmo, na Suécia, e recentemente revista em reunião ocorrida em 24 e 25 novembro de 2014 na cidade de Milão, na Itália, objetivando estabelecer especificações globais da qualidade em medicina laboratorial e que teve seus objetivos plenamente atingidos. Os modelos hierárquicos de especificação apresentados no documento são de fácil condução pelos laboratórios, que podem implantar e implementar, de forma segura e amplamente referendada, seus processos analíticos.

CONSIDERAÇÕES PRÉ-ANALÍTICAS DOS TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Os fatores pré-analíticos, como sexo, idade, características individuais do paciente e variações nictemerais (Figuras 2 e 3), podem dificultar ao clínico estabelecer o diagnóstico do estado patológico, se baseado no que determina os "valores de referência". Há que se considerar, ainda, o índice de individualidade dos exames que pode ser aferido por meio da variação biológica e da variação de grupo para o parâmetro estudado. Assim, exames que possuem índices baixos significam que não podem ser amplamente interpretados com base no valor de referência, considerando a individualidade do teste. É o caso, por exemplo, da creatinina, uma vez que a variação biológica no indivíduo avaliado não cobre a faixa de normalidade. Nessas situações, exame dentro da faixa da normalidade pode representar patologia para o paciente avaliado. Por outro lado, outras variáveis pré-analíticas podem afetar os resultados dos exames. Os TLR são mais suscetíveis. Assim, profissionais envolvidos em procedimentos de TLR devem conhecer e gerenciar as possíveis causas de erro na execução desses exames, buscando levantar, classificar, controlar e eliminar suas causas. Alguns exemplos são mostrados na Tabela 1. Uma lista completa pode ser verificada no documento proposto pelo CLSI POCT07-P, publicado em 31 de agosto de 2009 e revisitado na Infobase de 2013 nos arquivos do PALC da SBPC/ML.

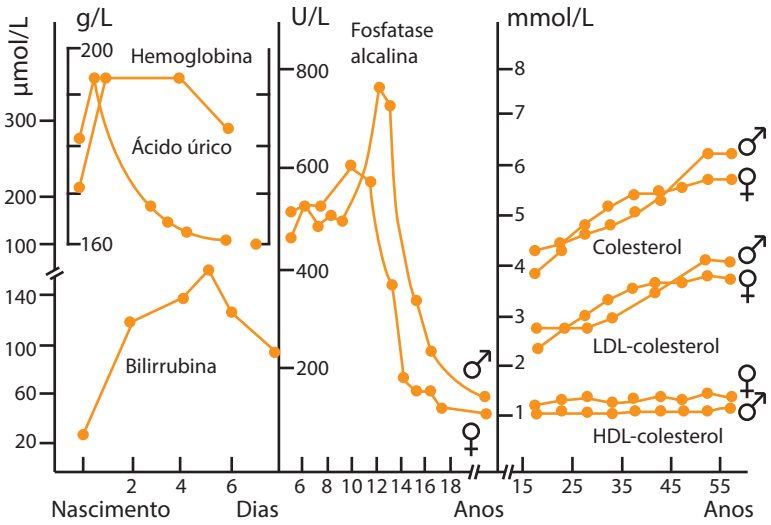


FIGURA 2 Parâmetros laboratoriais em função da idade.

Fonte: Guider WG et al. Amostras do paciente ao laboratório. Germany: Git Verlag; 1996.

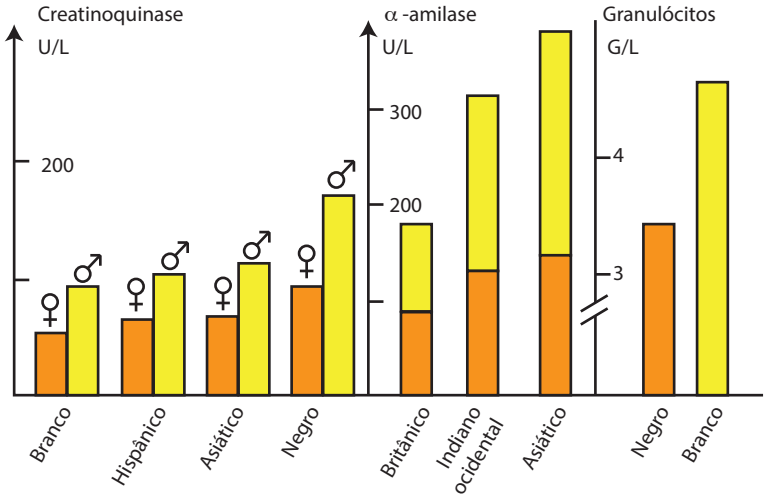


FIGURA 3 Parâmetros laboratoriais em função da raça.

Fonte: Guider WG et al. Amostras do paciente ao laboratório. Germany: Git Verlag; 1996.

TABELA 1 Alguns exemplos de causas potenciais de erros e formas de prevenção

Parâmetro	Erros potenciais	Analitos que podem ser afetados	Prevenção de erros
Preparação do paciente para o teste			
Estado nutricional e dieta	Alguns analitos podem ser afetados pelo estado nutricional ou pela composição da dieta do paciente	Glicose, corpos cetônicos na urina, pH urinário	Avaliar se o jejum para a realização do exame é obrigatório Perguntar e documentar a composição da dieta do paciente ou uso de dieta suplementar, antes da coleta
Atividade física	Atividade física extenuante pode afetar significativamente a concentração dos analitos	Pesquisa de hemácias na urina	Certificar-se de que o paciente não tenha praticado exercícios físicos extensivamente antes da coleta de sangue ou relatar a atividade no resultado
Menstruação ou gravidez na mulher	Pode afetar a presença ou a concentração dos analitos	Dosagens hormonais, glicose e pesquisa de sangue na urina	Relatar essa condição no resultado
Procedimentos clínicos e intervenções diagnósticas	Procedimentos clínicos que possam causar injúrias afetam a presença ou concentração de alguns analitos	Presença de sangue nas fezes ou na urina	Preferencialmente, coletar o sangue antes do procedimento (abordagens diagnósticas por via retal, biópsias, endoscopias, etc.)

Fonte: CLSI POCT07-P.

Esses, entre outros fatores, podem causar resultados alterados advindos da coleta e do transporte do material, como identificação incorreta do paciente; falhas na transferência de dados pelo sistema de informação laboratorial (LIS); contaminações ou diluição das amostras; presença de coágulos, amostras insuficientes, coleta de amostras em tubo inadequado, alterando resultados na

contagem das plaquetas, na dosagem da hemoglobina, na dosagem de HbA1c, no tempo de protrombina e na dosagem da glicose sanguínea; amostras que apresentem hemólises ou hemoconcentrações, que alteram os resultados do hemograma e o tempo de protrombina; abordagem incorreta na punção para obtenção de sangue arterial em lugar do sangue venoso, que pode alterar resultados, como dosagem do lactato e glicose; falta de treinamento dos profissionais envolvidos no processo de TLR; exames esporádicos no laboratório que induzem a erros por falha na realização, em função do pouco domínio da tecnologia aplicável; controle interno da qualidade inadequado; manuais de procedimento que não pontuam o valor reportável para o teste; interferentes analíticos; *kits* e reagentes fora da validade, temperatura inadequada durante o armazenamento de *kits* e reagentes, além de valores de referência para diferentes líquidos biológicos; valores de referência não utilizados de acordo com a idade para alguns analitos; efeito matriz, etc. Esses e muitos outros fatores interferem nos exames de laboratório e, por conseguinte, nos TLR.

INTRODUÇÃO DE INDICADORES DA QUALIDADE PARA A MELHORIA DA SEGURANÇA DO PACIENTE

Completando o processo de auditorias externas e inspeções dos sistemas de qualidade dos laboratórios, as boas práticas para laboratórios clínicos (BPLC) determinam a implantação e a implementação dos indicadores da qualidade e a realização de auditorias internas para assegurar e implementar a qualidade dos seus processos.

O objetivo principal de uma auditoria é fornecer informações relevantes à organização para que ela possa efetuar a análise crítica do seu sistema e levantar ações corretivas e preventivas eficazes para a melhoria da qualidade.

O resultado da auditoria deve ser utilizado como ferramenta para:

- implantar e implementar ações corretivas e preventivas;
- identificar oportunidade de melhoria do sistema;
- detectar as não conformidades do sistema de acordo com a norma escolhida;
- avaliar se os objetivos propostos pela organização estão sendo alcançados;
- verificar a eficácia da gestão.

Os indicadores da qualidade, por sua vez, são medidas para monitorar e avaliar o desempenho do laboratório e detectar problemas críticos. Podem ser usadas ferramentas da qualidade para avaliar as três fases do laboratório (a pré-analítica, objetivo deste documento, a analítica e a pós-analítica), com a

finalidade de monitorar, medir e propor melhoria contínua nos diferentes processos em que foram instituídos esses indicadores.

Qualquer desempenho não aceitável de um processo requer:

- completa documentação da falha no processo, tão logo ela seja evidenciada;
- investigação para definir a(s) causa(s) relativa(s) ao erro observado;
- eficaz ação corretiva; tomada de ações preventivas para evitar novas ocorrências ou minimizar o erro;
- documentação do erro e de qualquer consequência adversa;
- análise de tendência para o erro observado (matriz GUT);
- revisão da análise pela gerência da qualidade.

Um indicador da qualidade pode ser gerenciado, utilizando-se diversas ferramentas; uma abordagem às sete ferramentas da qualidade (http://www.qualidade.adm.br/uploads/qualidade/ferramentas.pdf) pode facilitar a escolha daquela que melhor se aplica à análise dos dados dos indicadores levantados. Na Tabela 2, são descritas as orientações básicas de algumas ferramentas e sua aplicabilidade.

TABELA 2 Ferramentas da qualidade aplicáveis para a melhoria do processo

Fases	Ferramentas
Seleção do processo	Matriz GUT (priorização)
Identificação do processo	Fluxograma 5W e 2H
Identificação dos problemas/ indicadores da qualidade	Matriz GUT (priorização) Relação de indicadores da qualidade
Levantamento e análise de dados	Lista de verificação Diagrama de Pareto Histograma
Identificação das causas	Diagrama de causa e efeito *Brainstorming*
Definição de metas	*Checklist* para definição de metas
Tomada de ações corretivas	5W2H Gráfico de acompanhamento PDCA

PDCA: *plan, do, check, act.*

Para o registro dos indicadores, é possível utilizar algumas ferramentas, como o registro de forma eletrônica ou de forma manual, documentando diariamente as ocorrências pré-analíticas. Esses indicadores podem ser avaliados sob a forma de percentual em relação ao número de exames, ao número de amostras, etc. A forma de registro depende da política e da disponibilidade dos recursos do laboratório. A Figura 4 demonstra um exemplo de planilha para o registro manual dessas ocorrências.

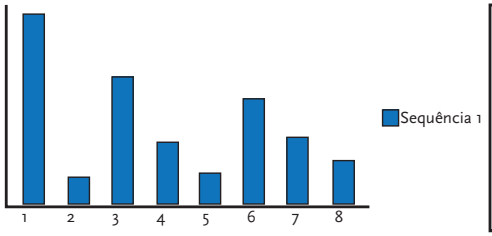
A quantificação desses indicadores pode ser expressa em percentual, como anteriormente sugerido, ou utilizando-se a ferramenta *Six Sigma* (www.westgard.com/six-sigma-calculators-2.htm). Na análise dos indicadores, devem-se tomar os seguintes cuidados:

a. buscar referências na literatura sobre indicadores da qualidade no laboratório. Recomenda-se a participação em um programa de indicadores, como o que é realizado pela ControlLab-SBPC/ML. Esse *benchmarking* é um importante instrumento para comparação com outros laboratórios que utilizam

Planilha de indicadores da qualidade Coleta/Triagem

Ano: 2012 Mês: setembro

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Nova coleta/acesso difícil		3			5			6			7			3		2	2			5			4			3		2		1	
Falta de cadastro do exame		1						1								3															
Amostra recusada	3				4						3				2			6			4			3				1		2	
Amostra insuficiente		2						1					3							3							2			2	
Amostra não enviada			1								1						1						3								
Cadastro errado do exame		4				3		5			1		2		1		3		1	3			1				4			1	
Nova coleta p/ confirmação	2		1				1			1					3				2			4								
Hemólise	1	1						1									2						1							2	



Metas propostas na última reunião de Análise Crítica da Qualidade pela Direção

1.

Conferido: _____ Avaliado: _____ Data: ___ /___ /___

FIGURA 4 Exemplo de planilha de indicadores da qualidade.

indicadores na gestão dos seus processos. Uma das principais características do programa é a comparação das melhores práticas com a geração de dados objetivos, por meio de indicadores mercadológicos, administrativos e técnicos que possibilitem ao gestor do laboratório monitorar o desempenho do seu negócio, avaliar os seus processos, identificar pontos fortes e fracos, identificar oportunidades de melhoria, desenvolver estratégias para crescimento e práticas eficazes e melhorar os resultados operacionais;

b. fazer o registro sistemático dos indicadores, sua análise e ações corretivas, preenchendo os seguintes itens: data da ocorrência; data da tomada da ação corretiva; quantificação da ocorrência no período de avaliação do indicador; investigação da causa – diagrama de causa e efeito – Ishikawa (Figura 5); descrição da ação corretiva tomada; acompanhamento do indicador em novas avaliações. Na aplicação do diagrama de Pareto, procede-se à análise de processo, pela determinação das causas que provocam as características mais importantes do problema; pela escolha das causas mais importantes (aqui, utiliza-se o *brainstorming*); pelo plano de ação. A tomada da ação corretiva pode exigir o emprego da ferramenta 5W2H, conforme mostra a Tabela 3.

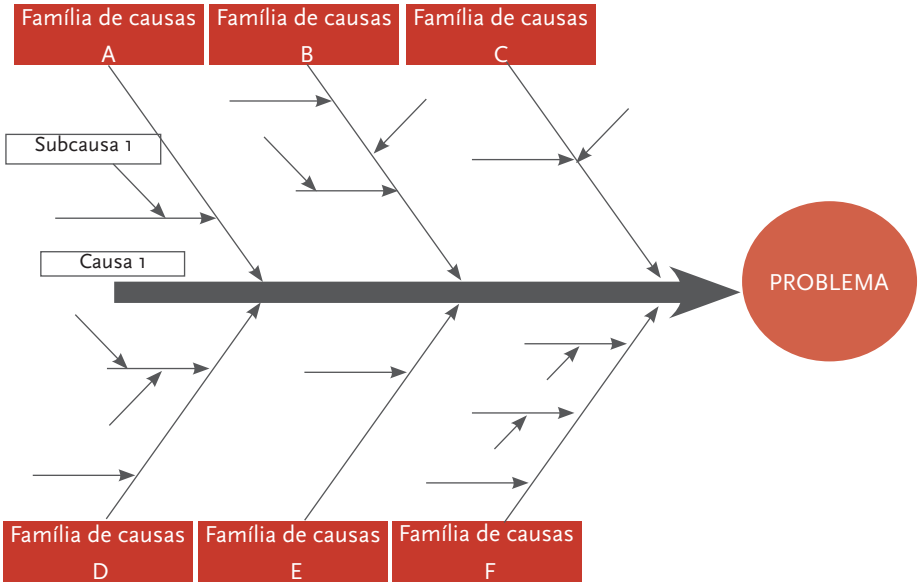


FIGURA 5 Diagrama de causa e efeito – Ishikawa.

TABELA 3 Exemplo de planilha de plano de ação (5w-2H)

What (O quê)	*Who* (Quem)	*When* (Quando)	*Where* (Onde)	*How* (Como)	*Why* (Por quê)	*How Much* (Quanto)
Aprovação do plano	Ass.:	Data:		Ass:		Data:
	Responsável pelo processo			Diretoria (se aplicável)		

Fonte: Workers; Proposed Guideline Document POCT08-P.

Na análise e na prevenção de erros, pode ser utilizada a ferramenta *failure mode and effects analysis* (FMEA), com a proposta de identificar causas potenciais. O documento do NCCLS/CLSI EP18-P3 Risk Management Techniques to Identify and Control Laboratory Error Sources; Proposed Guideline (3.ed., v. 29, n. 10) recomenda que haja a validação do FMEA após a sua elaboração. Para tanto, sugere-se que a equipe de auditores internos atue e avalie as ações corretivas e/ou preventivas implementadas. As considerações sobre a severidade da eventual falha e seu escore na elaboração da FMEA podem ser consultadas na publicação *Gestão da fase pré-analítica: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML)*, disponível no *site* www.sbpc.org.br.

CONSIDERAÇÕES FINAIS DA FASE PRÉ-ANALÍTICA

1. Antes de considerar qualquer TLR, a necessidade clínica deve ser considerada e o local precisa ser apropriado.
2. A escolha do equipamento deve ser feita por meio de uma avaliação independente.
3. Para atender as necessidades do hospital, um comitê de TLR deve ser constituído com o propósito de estabelecer a situação em que o teste remoto é necessário no cuidado primário ao paciente.
4. O laboratório do hospital deve estar envolvido no suporte gerencial para um programa de TLR confiável.
5. Adesão e acompanhamento dos procedimentos operacionais padrão, dirigindo especial atenção ao treinamento, à gerência e à garantia da qualidade. As políticas de saúde e segurança devem ser revisadas com periodicidade e intervalos definidos.

6. Avaliar a possibilidade de implantação e implementação de indicadores na fase pré-analítica para gerenciamento da qualidade da amostra.
7. Estabelecer de forma segura a importância entre o TLR e a política de cuidado do paciente por meio da sensibilização e do treinamento de todos os profissionais envolvidos nas práticas dos testes.
8. Monitorar por intermédio de indicadores o desempenho da realização do TLR.

Por fim, é necessário reforçar que os TLR devem estar submetidos aos mesmos princípios das BPLC e de acreditação em todas as fases do processo. Para ampliar o conceito, é sugerida uma leitura aprofundada sobre essas questões no Capítulo 7 "Teste laboratorial remoto – regulação, acreditação e segurança do paciente", no qual são colocadas as exigências do PALC, v. 2004, sobre aspectos da qualidade e da segurança, além dos itens normativos para a fase pré-analítica do TLR.

BIBLIOGRAFIA

1. Banks RE. Preanalytical influences in clinical proteomic studies: Raising wareness of fundamental issues in sample banking. Clin Chem. 2008;54:16-7.
2. Basques JC. Especificações da qualidade analítica. Labtest, 2005.
3. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. Clin Chem. 2007;53:7:1338-42.
4. Centers For Medicare & Medical Service. New waived tests – JA6800 Disponível em: https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Contracting/ContractorLearningResources/Downloads/JA6800.pdf (Acesso em: 14 ago 2015).
5. De Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. v. 1. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010.
6. De Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. v. 2. Rio de Janeiro: ControlLab, 2011.
7. Godoy MHC. Brainstorming – como atingir metas. INDG, 2004.
8. Guder WG, Narayanan S, Wisser H. Samples: from the patient to the laboratory. The impact or pre-analytical variables on the quality of laboratory results. 2.ed. Darmstadt: Cit Verlag GMBH, 2001.
9. SEBRAE – Manual de ferramentas da qualidade Disponível em: http://www.dequi.eel.usp.br/~barcza/FerramentasDaQualidadeSEBRAE.pdf (Acesso em: 14 ago 2015).
10. Jones BA, Calam RR, Howanitz PJ. Chemistry specimen acceptability – a College of American Pathologists Q-Probes Study of 453 lsaboratories. Arch Pathol Lab Med. 1997;121:19-26.

11. Lima-Oliveira GS, Picheth G, Sumita NM, Scartezini M. Controle da qualidade na coleta do espécime diagnóstico sanguíneo: iluminando uma fase escura de erros pré-analíticos. J Bras Patol Med Lab. 2009;(45)6:441-7.
12. Lippi G, Banfi G, Buttarello M, Ceriotti F, Daves M, Dolci A, et al. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. Clin Chem Lab Med. 2007;45(6):728-36.
13. Plebani M, Pival E. Medical error: pre-analytical issue in patient safety. J Med Biochem. 2010;29(4).
14. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem. 2010;47:101-10.
15. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. 2009. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br>. (Acesso em: 22 abr 2012.)
16. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Gestão da fase pré-analítica: Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Disponível em: <http://www.sbpc.org.br>. (Acesso em: 22 abr 2012.)
17. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Programa para Acreditação de Laboratórios Clínicos – PALC. Norma PALC-Versão 2010. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320070815172544.pdf>. (Acesso em: 22 abr 2012.)
18. The Royal College of Pathologists. Guidelines on point-of-care testing, 2004. Disponível em: <http://www.rcpath.org/NR/rdonlyres/B54FF84F-9E1C-4F86-B7AE-FFB0AC6B2B3B/0/PointofCareTestingupdatedOct04.pdf>. (Acesso em: 7 jun 2012.)
19. Washington State Clinical Laboratory Advisory Council. Point-of-Care Testing Guidelines. Originally published: October 2000. Reviewed/Revised: March 2005/March 2009.
20. Westgard J. Six sigma calculator. Disponível em: <http://www.westgard.com/six-sigma-calculators-2.htm>. (Acesso em: 6 abr 2012.)
21. Simundic AM, Nikolac N, Vukasovic I, Vrkic N. The prevalence of preanalytical errors in a Croatian ISO 15189 acredited laboratory clin Chem Lab Med 2010;48(7):1009-14.
22. U.S. Food and Drug Administration – Clinical Laboratory Improvement Amendments Disponivel em: http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Databases/ucm142437.htm (Acesso em: 14 ago 2015).
23. CLIA – Clinical Laboratory Improvement Amendments – Currently Waived Analytes – Disponível em: CLIA – Clinical Laboratory Improvement Amendments – Currently Waived Analytes Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfClia/analyteswaived.cfm (Acesso em: 14 ago 2015).

REFERÊNCIAS NORMATIVAS DO CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI/NCCLS)

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Implementation Guide of POCT01 for Health Care Providers; Aproved Guideline Document POCT02-A, vol. 28, n. 18 (substitui o documento POCT02-P, vol. 27, n. 6).
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Point-of-Care *In Vitro Diagnostic* (IVD) Testing; Aproved Guidline Second Edition POCT 4-A2, vol. 26, n. 30 (substitui o documento AST2-A, vol. 19, n. 9).
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Quality practices in noninstrumeted near-patient testing: an instructional manual and resources for health care.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Quality management: aproches to reducing errors at the point of care; approved guideline document POCT07, vol. 30, n. 20.

4. Controle da qualidade em testes laboratoriais remotos

DEFINIÇÕES E CONCEITOS EM CONTROLE DA QUALIDADE

Precisão

A PRECISÃO REVELA a capacidade do método de, em determinações repetidas em uma mesma amostra, fornecer resultados próximos entre si. O grau de reprodutibilidade de um método é avaliado pelo controle interno da qualidade. Nesse caso, o laboratório executa diariamente a análise de amostras-controle de valores conhecidos dosadas simultaneamente com as amostras dos pacientes. Os valores observados não necessariamente precisam ter o mesmo valor numérico no decorrer dos dias, porém, devem apresentar resultados muito próximos entre si, garantindo que o sistema analítico esteja mantendo bom nível de reprodutibilidade dia após dia.

Exatidão e precisão: o exemplo do atirador e do alvo

A exatidão e a precisão podem ser didaticamente exemplificadas utilizando-se a imagem do atirador e do alvo (Figura 1).

Quando o atirador apresenta alta exatidão e alta precisão (1), os projéteis concentram-se no centro do alvo. Na baixa exatidão e alta precisão (2), os impactos concentram-se em uma pequena área, porém distantes do alvo central. Já na baixa exatidão e baixa precisão (3), todos os impactos situam-se muito distantes do alvo central.

O alvo (4) é o típico exemplo aplicável a um método laboratorial. Os impactos não atingiram o alvo central, porém, estão "orbitando" ao redor do alvo

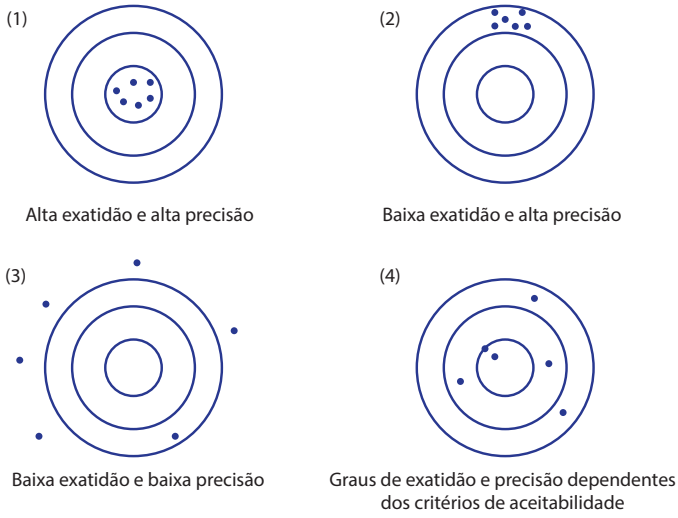


FIGURA 1 Conceitos de exatidão e precisão utilizando o exemplo do atirador e do alvo.

central. Se essa situação for transportada ao laboratório clínico, os níveis de exatidão e precisão dependem dos critérios de aceitabilidade, do percentual de variabilidade, ou dos desvios caracterizados como aceitáveis pelo laboratório.

Se o atirador for alertado acerca da falta de exatidão de seus tiros, indicando-se qual o desvio verificado, ele poderá corrigir os impactos ao mirar para um ponto diametralmente oposto ao anteriormente atingido pelos seus tiros. Trata-se de um erro sistemático, no qual se conhece a magnitude do desvio, por isso ele pode ser corrigido (erro corrigível), conforme demonstrado na Figura 2 (1).

O erro acidental não pode ser corrigido, mas poderá ser atenuado por aprimoramentos técnico e metodológico e pela aplicação das ferramentas de gestão de processos [Figura 2 (2)].

A precisão exigida, ou o erro acidental máximo permitido, depende essencialmente da amplitude da faixa de variação dos valores normais do parâmetro considerado em condições fisiológicas.

Erros aleatório, sistemático e total

Erro aleatório é aquele decorrente da imprecisão metodológica; pode ser mensurado por meio do coeficiente de variação (CV). Ele é expresso na forma

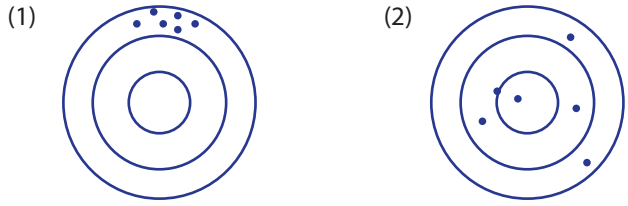


FIGURA 2 Caracterização dos erros sistemáticos e aleatórios.

percentual, resultando da razão entre a média dividida pelo desvio-padrão multiplicada por 100.

Erro sistemático é definido como a diferença entre a média dos resultados encontrados nas medidas em replicatas e o valor verdadeiro ou o valor de referência da concentração medida. É também conhecido como *bias*.

O erro total corresponde à soma dos erros aleatório e sistemático.

Os erros aleatórios não são passíveis de serem identificados, pois ocorrem ao acaso, portanto, não podem ser corrigidos. Eles ocorrem, principalmente, durante as fases de processamento e manipulação da amostra. A magnitude do erro aleatório, também denominado de imprecisão, pode ser caracterizada por meio de medidas sucessivas de uma mesma amostra, para um mesmo parâmetro. Do ponto de vista matemático, a medida dessa variabilidade pode ser calculada pelo CV. Baixo percentual de CV demonstra elevada reprodutibilidade do sistema analítico.

Os erros sistemáticos são aqueles que ocorrem de maneira regular e constante, resultando na perda da exatidão. A participação em um programa de ensaio de proficiência permite avaliar a magnitude do erro sistemático, ou seja, a inexatidão do sistema analítico. Para tanto, o laboratório deve efetuar o cálculo do *bias*, que corresponde à diferença entre o valor obtido pelo laboratório na avaliação da amostra do ensaio de proficiência, com o valor médio calculado com base nos resultados enviados por todos os laboratórios participantes. A somatória do erro sistemático com o erro aleatório resulta no chamado erro total.

A representação gráfica dos erros aleatório, sistemático e total está demonstrada na Figura 3.

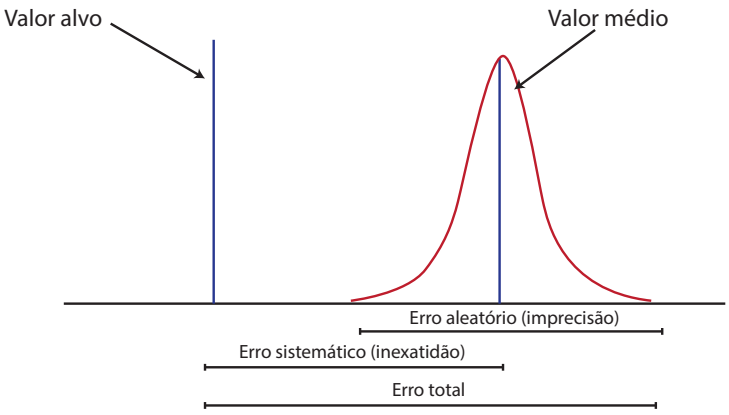


FIGURA 3 Representação esquemática dos erros aleatório, sistemático e total.

Sensibilidade

A sensibilidade de uma prova refere-se à probabilidade de que um resultado seja positivo na presença da doença, isto é, a porcentagem de resultados obtidos com a realização da prova em uma população constituída apenas de indivíduos afetados da doença para a qual o teste está sendo aplicado.

Especificidade

A especificidade de uma prova refere-se à probabilidade de que um resultado seja negativo na ausência da doença, isto é, a porcentagem de resultados negativos obtidos com a realização da prova em uma população constituída de indivíduos que não têm a doença para a qual o teste está sendo aplicado.

Os conceitos de sensibilidade e especificidade podem ser facilmente entendidos com base em uma relação, considerando que o resultado de um teste somente pode ser expresso como positivo ou negativo, e o estado de saúde de um indivíduo, como portador ou não portador de uma doença (Figura 4).

Resultado do teste	Condição do paciente	
	Doente	Não doente
Positivo	Verdadeiro-positivo (VP)	Falso-positivo (FP)
Negativo	Falso-negativo (FN)	Verdadeiro-negativo (VN)

FIGURA 4 Resultados de um teste laboratorial e interpretação em relação à condição do paciente.

A sensibilidade de um teste corresponde à relação:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{(VP + FN)}, \text{ ou percentualmente: } S\% = 100 \times \text{sensibilidade}.$$

A especificidade de um teste corresponde à relação:

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{(VN + FP)}, \text{ ou percentualmente: } E\% = 100 \times \text{especificidade}.$$

Em geral, há antagonismo entre sensibilidade e especificidade, pois o aumento de sensibilidade pode aumentar a ação de interferentes, induzindo à maior frequência de resultados falso-positivos. Na prática laboratorial, caracteristicamente, busca-se um meio-termo em que os testes laboratoriais tenham suficiente sensibilidade, sem muita perda de especificidade. De fato, um teste ideal seria aquele 100% sensível e 100% específico. Infelizmente, essa situação ideal ainda não é possível, pois não existe até o momento nenhuma reação que resulte sempre positiva nos casos de doença e sempre negativa nos indivíduos que não tenham a doença.

Outro conceito importante diz respeito ao valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) de um teste. O VPP de um resultado laboratorial é definido como a probabilidade de que um resultado positivo seja verdadeiro, ou seja, represente a presença da doença. Já o VPN refere-se à probabilidade de que um resultado negativo seja verdadeiro.

O valor preditivo de uma determinada doença é determinado pelo teorema de Bayes, que considera para o cálculo a sensibilidade e a especificidade do teste com a prevalência da doença no grupo examinado.

O VPP corresponde à relação:

$$VPP = \frac{P \times \text{sensibilidade}}{(P \times \text{sensibilidade}) + (1 - P) \times (1 - \text{especificidade})}$$

O VPN corresponde à relação:

$$VPN = \frac{(1 - P) \times \text{especificidade}}{(1 - P) \times \text{especificidade} + P \times (1 - \text{sensibilidade})}$$

Em ambas as relações, a letra P representa a prevalência da doença na população em que o teste é aplicado.

MATERIAIS DE CONTROLE

Os materiais de controle internos (CQI) mimetizam as amostras de pacientes desde a sua aplicação até o resultado e a interpretação do teste. Trata-se de materiais líquidos ou de material similar ao das amostras. Podem ter concentrações normais, patológicas (baixas ou altas), positivas ou negativas, fazendo parte do conjunto diagnóstico (*kit* diagnóstico) ou sendo adquiridos separadamente. Importante é que sejam empregados os controles adequados e desenhados para o sistema analítico em uso, de acordo com as instruções do fabricante.

Sua frequência de aplicação dependerá de vários fatores, que serão escolhidos pelo diretor do laboratório, entretanto nunca menos que o especificado pelo fabricante. Os materiais de controle devem ser aplicados pela equipe técnica que realiza a rotina. A periodicidade de aplicação depende do impacto dos reagentes no teste, da estabilidade dos reagentes, da experiência da equipe técnica e de requisitos regulamentares.

Por exemplo, o Australian Government Department of Health define o uso mandatório de controle interno em um mínimo de dois níveis, além dos controles eletrônicos, demandando regras e padrões de aceitação e rejeição dos resultados obtidos, registrando-se todos os resultados, as não conformidades e as ações corretivas. No Canadá, o mínimo exigido é que se cumpram os requisitos recomendados pelos fabricantes para calibração e controles, e, em algumas províncias, aliam-se os requisitos da norma ISO 22870. Nos EUA, os requisitos podem diferir, dependendo da agência que efetue a inspeção. Por exemplo, o College of American Pathologists (CAP) recomenda dois níveis de controle diariamente, com ações corretivas relatadas para os testes de maior complexidade, e, nos *waived tests,* o cumprimento das instruções do fabricante.

Os registros obtidos com base em materiais de controle indicam se o operador executou os procedimentos corretamente e incluem: dados e tempo de aplicação do CQI, número de lote e validade do material de controle, o intervalo de aceitação de cada faixa de controle aplicada, o número do lote e a validade dos reagentes e o profissional que realizou o teste. Os procedimentos de controle interno da qualidade são validados por meio da interpretação dos dados, empregando-se ferramentas estatísticas específicas.

Os melhores sistemas para o controle de qualidade em testes laboratoriais remotos (TLR) são aqueles com o mais alto grau de mecanismos de controle embutidos em sua confecção, possibilitando a verificação e o monitoramento da etapa analítica e o nível mais avançado de conectividade.

CONTROLE DA QUALIDADE EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

O controle da qualidade tem por finalidade assegurar que o sistema analítico está realizando corretamente as medidas de acordo com os níveis aceitáveis de precisão e exatidão. A norma ISO 22870, no seu item 5.6, orienta que o gerente da qualidade é responsável por desenhar, programar, documentar e monitorar as atividades de controle da qualidade interno e externo em TLR, o qual deve estar vinculado a um laboratório central.

O resultado imediatamente obtido após a análise da amostra deve ser considerado provisório, pois necessita ser analisado e validado pelo médico-assistente. Para efeitos legais, o resultado do exame obtido por TLR é mais um dado que compõe o exame clínico. Esse resultado deve ser devidamente registrado em prontuário médico.

Como em qualquer exame ou método empregado no laboratório, para que se obtenha bom desempenho, são necessários procedimentos de controle da qualidade. O uso de materiais de controle pode detectar precocemente a queda no desempenho dos reagentes, problemas técnicos no equipamento ou uma operação incorreta. As calibrações nos instrumentos de TLR devem cumprir as recomendações dos fabricantes, garantindo que os resultados obtidos sejam exatos e rastreáveis aos padrões definidos.

Nos estudos de precisão, devem ser avaliadas duas características: repetitividade e reprodutibilidade (R&R). Esses parâmetros são úteis para verificar a magnitude da variação observada no processo. Essa ferramenta pode ser aplicada utilizando-se amostras de pacientes com valores dentro do intervalo analítico. O procedimento de verificação necessita ser realizado quando ocorre alguma mudança no sistema analítico (manutenção do equipamento, mudança de lotes ou substituição de peças) e sempre que houver algum questionamento em relação ao nível de precisão do ensaio.

O controle interno em análises quantitativas no TLR alia gráficos de controle, cuja utilização e cujas interpretações seguem as mesmas diretrizes estabelecidas para o laboratório em geral. Associa-se ao cálculo do CV a definição das

especificações da qualidade com o estabelecimento de metas de aceitação para os erros total, sistemático e aleatório.

No gráfico de controle de Levey-Jennings, os resultados da corrida analítica são descritos em função do tempo, ou número de corridas, definindo-se a média, os desvios-padrão e estabelecendo os limites de aceitação. A análise do gráfico permite avaliar a variabilidade dos resultados obtidos nos materiais de controle e aponta se há tendências, corridas fora de controle, erros aleatórios e sistemáticos.

As regras múltiplas de Westgard são utilizadas para interpretar os resultados, sinalizando situações de alerta ou rejeição. Com o objetivo de perceber comportamentos inadequados em uma ou mais corridas analíticas, aplica-se uma combinação de critérios de decisão no uso das regras. Sua utilização adequada melhora o índice de detecção de erros e possibilita a minimização do índice de falsas rejeições.

Os fabricantes contribuíram para solucionar o problema de gestão da qualidade de TLR, preparando modernos dispositivos, nos quais houve investimento tecnológico significativo para o desenvolvimento de sofisticados mecanismos de controle de qualidade embutidos nas unidades de teste. Entende-se que o futuro dessas tecnologias está direcionado para profissionais de saúde, que não têm conhecimentos em laboratório. Em consequência, passaram a produzir equipamentos de operação simples, com sistema de controle interno já incorporado. Atualmente, existem instrumentos dedicados à análise qualitativa (positivo ou negativo), nos quais está inserido um conjunto de procedimentos internos de controles, desenhados para assegurar que os resultados só possam ser obtidos se as amostras forem aplicadas corretamente, com reagentes trabalhando dentro de suas especificações. Determinados equipamentos, em especial os glicosímetros e os analisadores de gases sanguíneos, possuem um recurso de validação do controle da qualidade previamente à execução do exame. Os equipamentos não permitem a emissão de resultados do paciente caso os resultados do controle da qualidade se apresentem inadequados. Esse tipo de mecanismo de controle aumenta substancialmente a confiabilidade dos resultados obtidos. Para reduzir a aplicação diária de controles, alguns equipamentos têm o que se denominou de controles equivalentes, os quais representam procedimentos de controles internos específicos.

Controles automáticos, *onboard control* (OBC) ou controles internos são controles internos ao equipamento que avaliam se certos componentes estão trabalhando adequadamente. O material é desenhado para verificar se o sistema está funcionando como esperado, se o volume correto foi pipetado ou se a amostra migrou adequadamente para o local de análise. A função é verificar o funcionamento a cada amostra analisada.

Outra categoria corresponde aos controles eletrônicos que utilizam dispositivos que fazem comparações contra padrões de medidas do fotômetro, cubetas, branco e voltagem como itens de verificação, permitindo, assim, o monitoramento de todo o sistema de instrumentação de forma eletrônica.

Para os equipamentos multiparâmetros, como os analisadores de gases sanguíneos, a abordagem visa à análise de materiais de controle com uma frequência de verificação automática a intervalos pré-definidos, por exemplo, a cada 8 horas.

Nos analisadores baseados em sistemas de cartuchos, em que a amostra, o calibrador, o reagente e o sistema de detecção ficam neles contidos, a reprodutibilidade é obtida por meio da certificação de qualidade do processo de produção do cartucho, buscando sensores que façam a autoverificação eletrônica e óptica.

Alguns sistemas analíticos dispõem de recursos eletrônicos para armazenamento e interpretação de dados relativos ao controle da qualidade. Nessa condição, a equipe de assistência técnica possui recursos de verificação eletrônica, utilizando simuladores específicos, demonstrando que a geração de sinal é monitorada, ou seja, há uma verificação eletrônica.

Por exemplo, o cartucho do Abbott i-STAT tem uma solução de calibração contida em uma bolsa em cada cartucho e executa uma calibração antes que cada amostra seja testada. Controles inerentes ao fluido de calibração incluem sensores para a presença de bolhas, a sua integridade durante o manuseamento e a sua concentração correta. Esse aparelho tem um simulador eletrônico que mede especificamente a geração elétrica de sinal e garante que os sinais estejam dentro de limites de especificação.

No analisador CoaguChek® XS da Roche, cada tira do teste passa por um controle para verificar eventual deterioração por exposição à temperatura e à umidade excessivas. A verificação baseia-se na redução da resazurina a resorufina, corante altamente fluorescente, cuja magnitude correlaciona-se com o grau de deterioração da tira.

Nos equipamentos que utilizam tiras reagentes ou cassetes de uso unitário, os materiais de controle regulares podem ser aplicados cotidianamente. Torna-se compulsória a verificação do controle da qualidade pelo menos a cada novo lote ou a cada nova remessa de um mesmo lote. O procedimento é denominado no laboratório como validação de lotes de reagentes.

Para análises realizadas sem a utilização de dispositivos automatizados, como pesquisa de sangue oculto nas fezes, pesquisa de gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou triagem para drogas de abuso, deve-se fazer verificação a cada

análise por meio de controles positivos, fracos positivos e negativos, que podem ou não estar inclusos no conjunto diagnóstico. A condição ideal seria utilizar controles oriundos de um fabricante distinto daquele que produziu o reagente.

PROGRAMA INFORMATIZADO DE INTEGRAÇÃO DOS DISPOSITIVOS DE TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Muitos serviços de saúde possuem múltiplos dispositivos de TLR de um mesmo modelo e fabricante distribuídos em diferentes localizações dentro do hospital ou na rede de ambulatórios. Assim, caberia, aqui, um questionamento: como se deve gerenciar a qualidade analítica dos instrumentos que realizam os mesmos testes?

A base dessa uniformidade é de responsabilidade dos operadores de TLR, que devem estar devidamente capacitados por meio de um programa de avaliação de desempenho periódico, assim como um programa de educação continuada ministrado *in loco* ou a distância.

Após os procedimentos de validação e aprovação da tecnologia na introdução dos equipamentos, deve existir uma sistemática para averiguar a equivalência de resultados obtidos entre os diferentes sistemas analíticos, pelo menos duas vezes ao ano ou após cada grande manutenção corretiva efetuada.

O controle da rastreabilidade dos lotes de reagentes utilizados pode ser feito pelo laboratório central que distribuirá os insumos às diferentes unidades de utilização, ressaltando-se a necessidade de comparação de resultados não apenas entre lotes distintos, como também entre diferentes remessas do mesmo lote.

A sistemática de aplicação e interpretação de controle de qualidade deve ser a mesma para todos os pontos em que haja TLR instalados, assim como as formas de registro.

O controle interno da qualidade pode ser realizado e monitorado a distância pelo coordenador do TLR ou o responsável designado, em virtude da utilização de programas para avaliação remota. Trata-se de programas de computador que gerenciam toda a rede de TLR, incluindo as seguintes tarefas:

- registrar todos os resultados analíticos e acesso ao histórico;
- gerenciar o controle da qualidade, auxiliando no cumprimento dos requisitos normativos e oferecendo a possibilidade de acompanhar o processamento das amostras-controle e visualizar todos os resultados do controle da qualidade. Além disso, permite também a visualização dos gráficos de controle da qualidade e a aplicação das regras para aceitação ou rejeição dos resultados;

- conhecer, em tempo real, o estado de cada um dos dispositivos conectados ao sistema: equipamento disponível, bloqueado e alternativo mais próximo;
- controlar remotamente qualquer analisador conectado e ativo, enviando comandos para a execução da calibração, a análise de amostras controle e os procedimentos de manutenção;
- informar aspectos da manutenção do analisador e suas ações corretivas e preventivas;
- verificar a quantidade de reagentes, controles e calibrador disponíveis;
- atualizar o *software* dentro do grupo de equipamentos similares distribuídos pelo mundo em tempo real;
- permitir ao coordenador do TLR acompanhar os resultados de controle, calibração e manutenção por intermédio da utilização de senhas com diferentes níveis de acesso e hierarquia.

Os benefícios obtidos pelo uso dessa ferramenta são:

- monitoramento centralizado do controle de qualidade e dos processos operacionais do sistema de TLR;
- resolução de problemas a distância;
- prevenção de problemas antes da sua ocorrência, por meio da análise de tendências observada em gráficos de controle e relatórios;
- gestão da informação por meio de relatórios do histórico de resultados, do estado do sistema e dos dados estatísticos;
- eficiência no controle do parque de equipamentos instalados com redução do tempo de indisponibilidade dos equipamentos e das tarefas de manutenção;
- valorização do papel do coordenador de TLR.

No mercado, estão disponíveis diversos programas informatizados de integração, por exemplo, o cobas® IT 1000 da Roche e o RADIANCE da Radiometer.

PROGRAMAS DE COMPARAÇÕES INTERLABORATORIAIS: AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS OU ENSAIOS DE PROFICIÊNCIA EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Os programas de comparações interlaboratoriais em TLR têm por objetivos avaliar o desempenho dos participantes e o dos métodos utilizados, prover treinamentos

aos envolvidos, auxiliar na identificação de problemas operacionais, promover a melhoria contínua do desempenho, comparar resultados entre laboratórios, harmonizar métodos e contribuir com fatores de licenciamento do serviço ou mesmo de reembolso por fonte pagadora, proporcionar a vigilância pós-venda dos produtos diagnósticos *in vitro*, como ocorre na Comunidade Europeia, na qual se avaliam a adequação do nível de *cut-off*, a especificidade das reações em lotes particulares, a interferência em equipamentos por corrosão e o baixo desempenho, etc.

Algumas dificuldades observadas na avaliação externa da qualidade (AEQ) específica para TLR surgem em razão da abrangência dos programas, dos materiais de controle (homogeneidade, comutabilidade, estabilidade, padrões de segurança e *compliance*), da adequação dos procedimentos estatísticos de provedores na análise dos dados entre os participantes (número de resultados a ser avaliado, nível de significância, como é feita a classificação dos dados, uso de testes paramétricos ou não paramétricos, se os resultados de consenso serão obtidos com base em todos os resultados ou relacionados aos métodos) e da diversidade de metodologias disponíveis hoje no mercado mundial.

O coordenador de TLR deve também assumir a responsabilidade pela AEQ, cabendo a ele o planejamento, o treinamento dos envolvidos, a aplicação do programa, a interpretação dos resultados, a elaboração e o arquivamento da documentação e dos registros e as medidas preventivas e corretivas pertinentes.

A escolha do provedor dos ensaios de proficiência deve seguir critérios bem definidos, como idoneidade do fornecedor, abrangência dos programas ofertados, corpo técnico de consultores do provedor, logística, preços, periodicidade de aplicação de cada programa, número e volume de amostras do material de controle de cada rodada e os prazos de entrega dos relatórios de avaliação.

A aplicação das AEQ em TLR deve seguir alguns critérios, como a frequência de aplicação, a inspeção do material de controle no momento de sua recepção, critérios para distribuição do material de controle, a forma de distribuição do material de controle de maneira cega aos envolvidos, o cuidado de aplicar o material dentro da rotina, como se fosse uma dosagem regular efetuada no TLR, os registros corretos dos resultados obtidos e o seu envio ao provedor do ensaio de proficiência, assim como o armazenamento dos dados brutos gerados.

No recebimento dos resultados da avaliação, deve existir uma sistemática de divulgação, critérios para a interpretação e a análise do desempenho, definição de registros de análise crítica e tomada de conduta diante dos resultados obtidos, sejam eles adequados, inadequados ou não, havendo a formação de grupo suficiente para análise estatística.

Alguns exemplos da AEQ:

- o Australian Government Department of Health exige a participação em ensaios de proficiência para comparação e avaliação entre pares;
- o Ministério da Saúde de Ontário (Canadá) estabeleceu que as equipes de hospitais e casas de cuidados a saúde necessitam atender às especificações de controle da qualidade do fabricante, sendo que um profissional competente precisa analisar os resultados e implantar planos de ação quando não conformidades forem detectadas;
- na província de Quebec (Canadá), a legislação local exige a participação em programas de AEQ, cumprindo-se os requisitos da ISO 22870;
- na Nova Zelândia, a legislação é semelhante àquela aplicada em Quebec;
- Alemanha, Espanha e Irlanda recomendam a participação em programas de AEQ junto aos provedores de ensaios de proficiência locais;
- no Brasil, a RDC n. 302 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) exige que o programa de AEQ seja realizado com provedores oficiais ou alternativos.

Na ausência de um programa formal de AEQ por meio de provedores oficiais, recomenda-se que sejam desenvolvidas abordagens alternativas que produzam evidências objetivas para garantir a exatidão dos resultados.

ESPECIFICAÇÕES DE QUALIDADE EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Para atingir confiabilidade nos resultados de exames gerados em TLR, eles devem ter níveis de exatidão e precisão estabelecidos, com eficiência na entrega, laudos com informações adequadas propiciando a correta interpretação dos exames e cumprimento dos requisitos legais e das boas práticas. Os mecanismos que possibilitam que os objetivos sejam alcançados estão contemplados nos sistemas de gestão da qualidade dos TLR e representam um desafio contínuo para os serviços de saúde. O desenvolvimento de tecnologias e de ferramentas de informática específicas para os TLR tem contribuído para a execução adequada das tarefas.

A produção desse nível de serviço engloba melhorias nos equipamentos e nos métodos, a aplicação de controle de qualidade interno, a equivalência entre resultados dos diversos sistemas analíticos empregados, os procedimentos

de avaliação externa da qualidade e a definição de metas de desempenho analíticas estabelecidas por especificações analíticas de qualidade.

As especificações da qualidade em TLR devem estar baseadas em consensos internacionais e regulamentações nacionais e internacionais.

A Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK), que corresponde às orientações do German Federal Medical Council, apresenta especificações da raiz quadrada do desvio-padrão (RMSD), o desvio relativo para testes interlaboratoriais (RMW) e o valor-alvo específico para o teste (SW).

Nos Estados Unidos, o Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) regula as atividades para realização dos exames laboratoriais em humanos (exceto pesquisa) por meio do Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), cujo objetivo é assegurar qualidade aos exames laboratoriais. O CLIA'88 estabeleceu os requisitos de qualidade analítica, por intermédio de lei americana em 1988, para exames nas áreas de bioquímica, toxicologia, hematologia, endocrinologia e imunologia.

Na Espanha, em 2012, foi criado um grupo de trabalho denominado Interdisciplinary Expert Committee for Quality Specifications in the Clinical Laboratory, que definiu para o país um conjunto de requisitos de qualidade mínimos para garantir a harmonização dos laboratórios.

Na União Europeia, a European Medicines Agency (EMA) definiu os procedimentos de qualidade para especificações, procedimentos analíticos e validações.

O Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) desenvolveu um conjunto de especificações para o erro total permitido na Austrália e na Nova Zelândia.

No Brasil, a Anvisa definiu as especificações para alguns analitos.

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E GESTÃO DA QUALIDADE EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Os TLR trazem inúmeros benefícios para a assistência à saúde, como minimizar os riscos no transporte da amostra, reduzir o tempo de internação de pacientes, facilitar a abordagem do paciente na sala de emergência, utilizar pequenos volumes de amostra, reduzir o tempo de atendimento total (TAT), reduzir o risco de erros na fase pré-analítica, requerer poucos reagentes e consumíveis, oferecer a possibilidade da aplicação em locais de poucos recursos ou em situações de catástrofes e reduzir os riscos de erros na fase pós-analítica.

Concomitantemente, surgem novos desafios aos serviços de saúde, como a necessidade da harmonização dos múltiplos equipamentos instalados, a

gestão da informação pelo laboratório central, a gestão de documentos, a logística para garantir o fornecimento dos suprimentos, a capacitação dos profissionais externos ao laboratório para a operação dos dispositivos de TLR, entre outros.

Pelo fato de esses equipamentos serem robustos e de fácil operação, ocorre a falsa percepção de que o TLR não é capaz de produzir nenhum tipo de risco ou dano ao paciente, mesmo quando manipulado de maneira incorreta. Esse tipo de enfoque pode resultar em eventos adversos e danos irreparáveis ao paciente.

O gerenciamento de riscos é um processo abrangente e sistemático, que tem a finalidade de detectar precocemente situações que possam gerar consequências às pessoas, à organização e ao meio ambiente. A cultura de segurança e qualidade deve ser compromisso e responsabilidade da direção e do quadro funcional do laboratório, que precisam trabalhar juntos para minimizar qualquer dano que possa resultar de atividades e atitudes pouco seguras ou de baixa qualidade, com foco na excelência de desempenho. A política de gestão dos riscos para os TLR integra os processos operacionais, visando a eliminar ou mitigar os riscos dentro dos requisitos legais.

Há muitos fatores de riscos que devem ser considerados quando se estabelece a estratégia de controle da qualidade em TLR, pois quanto maior for o risco maior será o nível de exigência requerido para os procedimentos de controle da qualidade. Alguns tópicos devem ser considerados, como os exames cujos resultados errados podem produzir grande impacto negativo ao serviço, aqueles exames que são empregados para tomada de decisões clínicas isoladamente e os exames realizados em amostras de difícil obtenção.

O planejamento para a implantação de um programa de controle da qualidade requer a avaliação dos riscos em diferentes aspectos ao longo do ciclo do exame. Os seguintes procedimentos fazem parte da fase pré-analítica: a obtenção de materiais biológicos, a gestão de suprimentos (transporte, recebimento, armazenamento e controle do vencimento dos reagentes), a infraestrutura de armazenamento (geladeiras, armários, controle de temperatura e de umidade) e as questões de segurança do trabalhador. Na fase analítica, envolvem-se os riscos relativos aos insumos, aos materiais de controle, aos calibradores, à gestão de equipamentos, à validação, aos controles interno e externo da qualidade, à rastreabilidade, aos interferentes e às falhas na operação. Na etapa pós-analítica, encontram-se os problemas relacionados aos laudos, ao cadastro, à comunicação dos resultados, à consultoria especializada fornecida ao corpo clínico, ao faturamento e à estocagem de amostras biológicas.

Um ponto importante a se questionar é se o uso do TLR poderia reduzir drasticamente o risco de erros na realização dos exames laboratoriais. Na realidade, o tema é controverso. Alguns autores, como O'Kane et al., apontam que a taxa de erros em TLR é variável e pode ser considerada mais alta que as reportadas em laboratórios de rotina.

CRITÉRIOS PARA A ESCOLHA DO SISTEMA ANALÍTICO EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

No processo de seleção do sistema analítico, recomenda-se que sejam considerados vários aspectos gerais, como os abaixo descritos, para auxiliar na tomada de decisões:

- legais: documentos e registros requeridos, vigilância sanitária, agências reguladoras internacionais, Ministério da Saúde, responsabilidade técnica;
- econômicos: custo-benefício, preço, prazo de pagamento, condições de pagamento, despesas de importação, despesas de instalação, codificação e como faturar o exame para usuários de saúde suplementar ou do Sistema Único de Saúde;
- praticidade operacional;
- manutenção: peças de reposição, equipe de assistência técnica especializada;
- geração de resíduos e impactos ao meio ambiente;
- requisitos necessários de infraestrutura: espaço, necessidade de bancada, energia elétrica (voltagem, corrente elétrica, frequência), água (tipo de água reagente necessária, previsão de consumo), temperatura ambiente, umidade, luminosidade, rede lógica e interfaceamento;
- vinculados aos fornecedores, como disponibilidade de reagentes, capacidade de estocagem e logística adequadas, idoneidade do fornecedor, estabilidade de reagentes.

Do ponto de vista clínico, alguns questionamentos podem ser importantes na seleção de um novo sistema analítico baseado em TLR: o tipo de paciente que se beneficiará com essa tecnologia, os analitos a serem disponibilizados, o modo como será utilizado o conjunto de resultados gerados e os benefícios decorrentes do uso do TLR para a assistência ao paciente.

Em termos de fluxo de trabalho e desempenho dos novos instrumentos, devem ser considerados o manejo e a preparação de amostras biológicas na fase

pré-analítica, a simplicidade de execução dos testes, a facilidade de leitura e interpretação, a forma de visualização dos resultados, como a execução do exame afetará o trabalho já existente e a rapidez de liberação dos resultados dos exames.

A escolha da moderna instrumentação de TLR como inovação tecnológica, dentre aquelas disponíveis no mercado, pode ser apontada como um dos desafios técnico-operacionais. Cabe ao coordenador do programa avaliar a confiabilidade, a especificidade, a sensibilidade, os níveis de imprecisão, de exatidão e adequação à realidade do serviço. Destacam-se entre as novas tecnologias os instrumentos que empregam a miniaturização associada à microtecnologia: a nanotecnologia (diagnóstico está baseado em nanopartículas marcadas); plataformas multiplex para a detecção de múltiplos patógenos, empregando ensaios em tempo real com sensores implantados (p.ex., reações de polimerase em cadeia [PCR] em painéis para vírus distintos); uso da microfluídica (manipulação de pequenos volumes de fluidos em canais microfabricados denominados *lab-on-a-chip*). Não deixam de se mostrar interessantes e merecedoras de estudo nas etapas de avaliação e seleção as adequações que envolvam a tecnologia da informação, como *wi-fi*, interfaces gráficas promovendo a conectividade e a facilitação de uso, agora associados aos telefones celulares; existem ainda sistemas eletrônicos que contribuem para ampliar o nível de segurança do paciente, com base na captação via *web* com o objetivo de coletar e armazenar informações médicas.

Recomenda-se que os aspectos regulatórios sejam considerados e respeitados nessa avaliação. Nos Estados Unidos, existe a categorização governamental do equipamento de acordo com a complexidade do teste (*waived* e *non waived test),* com foco em todas as três fases do ciclo do exame laboratorial (pré-analítica, analítica e pós-analítica). Isso significa que qualquer exame realizado em TLR deve ser executado de acordo com as especificações da legislação do CLIA'88. A Food and Drug Administration (FDA) determina os critérios para os testes laboratoriais serem categorizados em *waived* ou *non waived* com base nos baixos riscos de erro. Essa agência também responde pelas aprovações das aplicações da indústria produtora dos testes assim categorizados (*waived)*. Informação mais detalhadas podem também ser obtidas no *website* da FDA (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfClia/testswaived.cfm).

No Brasil, os produtos manufaturados provenientes de outros países necessitam da licença de importação e a aprovação do produto e do instrumento no Ministério da Saúde por meio da Anvisa, em cujo *website* também podem ser obtidas as informações mais detalhadas (http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/).

WAIVED TESTS

A legislação americana considera *waived tests* os procedimentos laboratoriais simples de serem realizados, mas que oferecem informações diagnósticas importantes. Nessa modalidade, estão enquadrados os TLR.

Esse tipo de exame pode ser executado adequadamente por profissionais da saúde, desde que tenham se submetido a um treinamento mínimo e executem as tarefas de acordo com as orientações do fabricante do teste. Originalmente, a listagem desses testes estava contida em apenas oito agrupamentos, sendo que não existia nenhuma regulamentação em relação ao controle da qualidade. Atualmente, há mais de sessenta tipos diferentes de testes incluídos nessa modalidade e, por essa razão, já existem requisitos regulamentares de controle da qualidade para a maioria deles. O médico que opta por realizar esse tipo de procedimento no consultório deve ser certificado e sujeito à inspeção pela autoridade sanitária regional.

Os conceitos de boas práticas em laboratórios clínicos (BPLC) também se aplicam ao TLR, de modo que, para a realização do controle da qualidade, algumas adequações devem ser observadas para que os operadores possam realizar os testes de forma correta.

GARANTIA DA QUALIDADE

O International Organization for Standartization (ISO) define a garantia da qualidade como uma parte do sistema de gestão da qualidade focado em prover confiança, por meio do cumprimento de todos os requisitos especificados.

A garantia da qualidade em um sistema TLR corresponde a todas as atividades feitas consistentemente antes e após o exame, para assegurar que resultados exatos sejam entregues ao provedor da assistência à saúde. Por isso, é complexa e engloba grande quantidade de itens a serem controlados envolvendo pacientes, operadores, equipamentos e insumos. Apesar do grande número de partes envolvidas, a demanda individual de uso de cada teste e de cada equipamento pode ser pequena, e o custo da realização dos controles proporcionalmente mais significativo, gerando dificuldades para a implantação de um adequado controle interno.

Considerando a sofisticação dos equipamentos e do sistema de gerenciamento de informações dos TLR atuais, o mais importante no programa de garantia de qualidade é estabelecer um efetivo programa de gestão de TLR, envolvendo qualidade dos testes, cumprimento de requisitos legais, promovendo

a correta gestão dos recursos (equipamentos, consumíveis, insumos, material de controle, calibradores), a definição de responsabilidades, a articulação do comitê de TLR institucional, o programa de treinamentos e a capacitação da equipe envolvida.

A capacidade de um sistema analítico em fornecer resultados exatos e precisos consistentemente é denominada confiabilidade. Em um TLR, ela é obtida por meio das boas práticas que não se restringem apenas aos procedimentos técnicos, envolvendo também as fases pré-analítica e pós-analítica do exame laboratorial.

Na fase pré-analítica, os seguintes aspectos devem ser observados:

- competência do operador: o profissional que irá executar o exame deve ser treinado no equipamento específico, e um certificado atestando a competência precisa constar no seu registro;
- preparo do paciente: há necessidade de verificar se o teste a ser realizado exige um intervalo de jejum, por exemplo, para dosagem de glicose;
- definição do momento ideal para a coleta da amostra: a excreção de albumina na urina varia conforme a postura do paciente (mudança da posição horizontal para a vertical);
- materiais necessários para a coleta de amostra devem estar disponíveis: seringas, lancetas, materiais para assepsia, tubos capilares, microtubos, tubos de coleta a vácuo, *swab* estéril, coletor plástico descartável de secreções, etc.;
- avaliação da adequação da amostra para a realização do teste: em um exame de microalbuminúria, por exemplo, seria conveniente realizar uma triagem com uma tira reagente para análise do teor proteico na urina. Nível elevado de proteinúria contraindica o teste para microalbuminúria;
- forma de obtenção da amostra: a amostra foi obtida da ponta do dedo, de calcâneo ou de outro local. Obteve-se sangue total, arterial ou venoso. Para cada local e tipo de amostra, há especificações para a coleta que devem estar sistematizadas previamente pela equipe;
- identificação adequada da amostra: uso de etiquetas de amostras com duplos identificadores do paciente, a data e o horário da coleta, os números do quarto e do leito para pacientes internados, o sexo, a idade e a medicação em uso são dados minimamente necessários para garantir a correta identificação do paciente;
- manuseio correto da amostra: se o teste não for realizado imediatamente, deve-se garantir que as amostras sejam mantidas em condições adequadas de temperatura e umidade. As amostras para análise de gases sanguíneos

devem ser homogeneizadas adequadamente após a coleta, evitando-se a exposição ao ar ambiente, e transportadas no menor intervalo possível com o uso de oclusor.

Na fase analítica, os seguintes quesitos podem afetar a qualidade do resultado final:

- equipamento preparado para uso: o equipamento deve ser previamente ligado para permitir um período para estabilização previamente à análise de uma amostra;
- manutenção preventiva: deve ser realizada de acordo com as recomendações do fabricante;
- validade dos reagentes: deve-se verificar se os reagentes estão dentro do prazo de validade;
- temperatura de uso dos reagentes: se os reagentes estiverem armazenados em geladeiras, há necessidade de verificar se necessitam ser mantidos à temperatura ambiente previamente ao uso;
- materiais de controle, calibradores e reagentes para análise: verificar se todos os materiais necessários para a realização dos testes estão disponíveis (cartuchos reagentes, etc.);
- controle da qualidade: verificar se as amostras de controle estão dentro do prazo de validade, registrar os resultados de controle da qualidade e avaliar se estão dentro do intervalo aceitável e da frequência de aplicação.

Na fase pós-analítica, os seguintes quesitos devem ser observados:

- registro dos resultados: verificar se os resultados foram corretamente transcritos e registrados no prontuário do paciente, inclusive com conferência;
- comunicação dos resultados: verificar se os resultados foram comunicados ao médico-assistente dentro de um tempo adequado;
- eficiência do processo: avaliar se o resultado permitiu a tomada de uma conduta terapêutica, particularmente quando ele apresentar valores fora do intervalo de referência.

Em relação aos recursos humanos, algumas medidas implantadas auxiliam na garantia da qualidade dos resultados:

- estabelecer que somente pessoas autorizadas e devidamente treinadas manipulem os TLR;
- recomenda-se que haja a verificação da acuidade visual e da capacidade de discriminação de cores por parte dos operadores de TLR, pois essa limitação pode gerar a interpretação incorreta de resultados visuais de exames;
- treinamento e capacitação de profissionais que atuarão com os TLR em programa específico, com registros de cargas horárias e da avaliação;
- avaliação anual de competência do quadro de colaboradores que atuam em TLR;
- definição do coordenador do programa de TLR;
- em hospitais, criar o comitê de TLR com equipe multiprofissional;
- estabelecimento de programa de educação continuada para os operadores de TLR;
- supervisão constante e vigilante da equipe de operadores de TLR.

VERIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

O processo de validação de um TLR torna-se complexo pela diversidade de testes e instrumentos e pelo fato de ser possível a realização do teste em diferentes materiais. Os vários tipos de amostras (plasma, soro, sangue capilar, saliva, urina, suor ou sangue total) podem gerar diferenças nos resultados quando medidas em um mesmo equipamento, por isso é importante validar o sistema analítico com as amostras específicas que serão utilizadas regularmente.

Obter materiais e suprimentos para a validação pode oferecer problemas e gerar certo desconforto à equipe do laboratório, por isso, para prevenir essas situações, o planejamento deve ser detalhado com relação a esse tópico. Alguns fabricantes fornecem conjuntos diagnósticos para validação de testes específicos, como alguns testes de coagulação.

As condições ambientais (umidade, temperatura e iluminação) para a realização de testes de validação devem ser controladas e atender as especificações dos fabricantes.

Em alguns países do mundo onde se utilizam TLR em casas de saúde, hospitais, ambulatórios, consultórios ou clínicas, há legislação específica acerca de treinamento, competência e programa de educação continuada dos operadores.

Na Inglaterra, na Irlanda do Norte, no País de Gales e no Canadá, os operadores devem receber treinamentos devidamente registrados para atingirem o nível de competência desejado e somente aqueles que obtiverem a sua certificação podem trabalhar com TLR. Na Espanha, exigem-se treinamentos e um progra-

ma de avaliação dos operadores de TLR que atuam em hospitais, clínicas e consultórios. Na Alemanha, apenas os treinamentos são requeridos, mas exigem-se procedimentos operacionais padrão junto ao local de execução dos exames.

Após o treinamento e a capacitação dos envolvidos com a tecnologia, alguns aspectos devem ser verificados: familiarização com o produto, identificação de todos os componentes, ficha de inspeção de segurança de produtos químicos, requisitos de segurança ocupacional, lista de consumíveis, ter manual de operações em língua portuguesa e procedimentos de operação disponibilizados próximo ao uso, aplicação e análise dos materiais de controle.

A validação deve ser processada antes da entrada da tecnologia na rotina diagnóstica. A sistematização dependerá do tipo de dosagens a serem realizadas pelo equipamento. De modo geral, é imprescindível a verificação da equivalência entre os múltiplos sistemas analíticos, acrescida de avaliação da imprecisão intra e intercorridas, sensibilidade do método, *carryover*, verificação da calibração, da linearidade e da robustez e verificação dos possíveis interferentes. Para os testes qualitativos, a comparação entre métodos pode ser avaliada pelas análise estatística de concordância, por exemplo, o teste kappa de Cohen.

O processo de validação deve gerar os seguintes documentos e registros: o relatório de validação, os procedimentos operacionais, o plano de manutenção preventiva dos equipamentos, o planejamento para os suprimentos, o plano de treinamento e educação continuada, os programas de controle de qualidade interno e externo, o desenho dos laudos, o fluxo de comunicação dos resultados e seu registro em prontuário, o estabelecimento do conjunto de valores críticos e as ações a serem desencadeadas para esses tipos de resultado, o interfaceamento do TLR com o sistema de informações laboratorial e de gestão hospitalar, se o TLR for de uso intra-hospitalar.

O relatório com as conclusões sobre o processo de validação é documento de grande importância e segurança na assistência à saúde. Seu conteúdo contempla os responsáveis pela execução, a descrição dos materiais e insumos, a sistemática de validação empregada, a casuística, os critérios de aceitação e rejeição, os dados brutos, as evidências das análises estatísticas efetuadas e as conclusões. Ele deve ser armazenado e preservado enquanto o sistema analítico esteja em uso.

Recomenda-se a elaboração de uma listagem contendo os exames disponibilizados por TLR, apontando o nome do analito, a área de especialidade do laboratório (bioquímica, hematologia, urinálise, imunologia, microbiologia, etc.), o tipo de material (sangue total, plasma, urina, etc.), o princípio metodológico e o nome do fabricante (Figura 5).

Analito	Especialidade	Material	Método	Fabricante

FIGURA 5 Modelo de lista dos exames por TLR descrevendo o nome do analito, a área de especialidade do laboratório, o tipo de material, o princípio metodológico e o nome do fabricante.

AUDITORIAS INTERNAS COMO INSTRUMENTOS DE MELHORIA DO CONTROLE DA QUALIDADE

Uma auditoria da qualidade é uma avaliação planejada, programada e documentada, executada por pessoal independente da área auditada, a fim de verificar a eficácia do sistema de qualidade implantado, servindo como mecanismo de realimentação e aperfeiçoamento do sistema. Nessa atividade, há a constatação de evidências objetivas com a identificação de oportunidades de melhoria e das não conformidades. É um processo de revisão crítica efetuada por meio da inspeção e da avaliação do desempenho, com base na aderência prévia às especificações de qualidade.

As auditorias internas são aquelas executadas por colaboradores experientes do próprio laboratório, preparados para a tarefa, que avaliam o sistema de qualidade, os processos delineados e os produtos. Elas devem examinar cada processo do laboratório, em períodos regulares, para observar a aderência à política da qualidade, à legislação, à eficiência operacional e aos aspectos tradicionais de controle e salvaguarda da empresa.

A equipe auditora deve verificar os seguintes aspectos na avaliação do controle da qualidade:

- avaliar o sistema de controle interno da qualidade e o respectivo escopo;
- verificar se todos os procedimentos do sistema de controle interno da qualidade estão sendo rigorosamente seguidos;

- avaliar se o sistema é capaz de revelar erros e irregularidades;
- determinar os procedimentos que serão auditados;
- verificar se o representante da direção está respondendo pelo controle operacional, pelo planejamento e pelo monitoramento das ações dos colaboradores e também pela alteração no plano de ações, visando a adaptá-lo às novas circunstâncias;
- observar o nível de capacitação dos componentes da equipe do laboratório auditado para exercer corretamente o programa de controle da qualidade em TLR;
- identificar o nível de aderência da equipe técnica ao programa de controle da qualidade em TLR;
- detectar erros e irregularidades;
- apurar as responsabilidades por eventuais omissões durante a realização dos procedimentos;
- apontar oportunidades de melhoria.

BIBLIOGRAFIA

1. ABNT NBR ISO 15189 Laboratórios clínicos. Requisitos de qualidade e competência. Rio de Janeiro: ABNT, 2015.
2. ABNT NM ISO 22870:2008 Laboratórios clínicos. Teste laboratorial remoto (TLR) – requisitos para qualidade e competência (ISO 22870:2006, IDT). Rio de Janeiro: ABNT, 2008.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. Diabetes Care. 2010;35(Suppl 1):S11-61.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care; 2006;29(Suppl 1):S4:S42.
5. Badrick T. The quality control system. Clin Biochem Rev. 2008;29(Suppl i)S67-70.
6. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubbioli F. Errors in laboratory medicine. Clin Chem. 2002;48:691-8.
7. Ricos C, Ramon F, Salas A, Buño A, Calafell R, Morancho J, et al.; Interdisciplinary expert committee for quality specifications in the clinical laboratory. Minimum analytical quality specifications of inter-laboratory comparisons: agreement among Spanish EQAP organizers. Clin Chem Lab Med. 2012;50(3):485-61.
8. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. Clin Chem. 2007;53(7):1338-42.
9. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988.42 CFR 263a; 1988:Pl 100-578.
10. College of American Pathologists. Accreditation and laboratory improvement. Check list; 2014.

11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS CLSI. Blood gas and ph analysis and related measurements; approved guideline – Second Edition. CLSI. 2009;C46A2 29(8).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS) CLSI. Quality management system: continual improvement; approved guideline. 3.ed. CLSI. GP22A3, 2011;(31)14. Wayne: CLSI, 2011.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). CLSI GP 29-A: Assessment of laboratory tests when proficiency testing is not available approved guideline. Wayne: CLSI, 2007.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Implementation Guide of POCT01 for health care providers; approved guideline document POCT 02-A, vol. 28, n. 18. Wayne: CLSI, 2008.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Point-of-care in vitro diagnostic (ivd) testing; approved guideline. 2.ed. POCT 4-A2, vol. 26, n. 30. Wayne: CLSI, 2010.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Quality management: approach to reducing errors at the point of care; approved guideline. CLSI document POCT 07-A. Wayne: CLSI, 2010.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Quality practices in noninstrumeted near-patient testing: an instructional manual and resources for health care workers; approved guideline. CLSI document POCT08-A. Wayne: CLSI, 2010.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). POCT 9-A Selection criteria for point of care testing devices. Approved Guideline. Wayne: CLSI, 2010.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). POCT 12-A3 Point of care blood glucose testing in acute and chronic facilities; approved guidelines. 3.ed. Wayne: CLSI, 2013.
20. Clinical Pathology Accreditation (UK). Additional standards for point-of-care-testing (POCT) facilities. Disponível em: <http://www.cpa-uk.co.uk/dpmed.htm>. (Acesso em: 04 abr 2015.)
21. Comissão de Coleta de Sangue Venoso da SBPC/ML. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. Barueri: Manole, 2009. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/profissional/noticia.diverso.php?tp=3>. (Acesso em: 04 abr 2015.)
22. Colella MP, Fiusa MM, Orsi FL, de Paula EV, Annichino-Bizzacchi JM. Performance of point of care device in determining prothrombin time in an anticoagulation clinic. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012;23(2):172-4.
23. Croker Bj, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski K. Implementing point-of-care testing to improve outcomes. J Hosp Admin. 2013;2:125-32.
24. Ehrmeyer SS. Plan for quality to improve patient safety at the point of care. Annals of Saudi Medicine. 2011;31(4):342-6.
25. Gill JP, Shephard MDS. The conduct of quality control and quality assurance testing for POCT outside the laboratory. Clin Biochem Rev. 2010;31:85-8.

26. Hansen JE, Stone ME, Ong ST, Van Kessel AL. Evaluating of blood gas quality control and proficiency testing materials by tonometry. Am Rev Respir Dis. 1982;125(4):480-3.
27. Hicks JM, Haeckel R, Price CP, Lewandrowski K, Wu AHB. Recommendations and opinions for the use of point of care testing for hospitals and primary care: summary of 1999 symposium. Clin Chim Acta. 2001;303:1-17.
28. Jacobs E, Vadasdi E, Sarkozi L, Colman N. Analytical evaluation of i-STAT portable clinical analyser and use by nonlaboratory health-care professionals. Clin Chem. 1993;39:1069-74.
29. Joseph JI. Analysis: new point-of-care blood glucose monitoring system for the hospital demonstrates satisfactory analytical accuracy using blood from critically ill patients – an important step toward improved blood glucose control in the hospital. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(5):1288-93.
30. Kilgore ML, Steindel SJ, Smith JA. Continuous quality improvement for point of care testing using background monitoring of duplicate specimens. Arch Pathol Lab Med. 1999;123:824-8.
31. Kost GJ, Vu HT, Lee JH, Bourgeois P, Kiechle FL, Martin C, et al. Multicenter study of oxygen-insensitive handlheld glucose point of care testing in critical care/ hospital/ ambulatory patients in United States and Canada. Crit Care Med. 1998;26:581-90.
32. Kurahasi K, Maruta H, Usuda Y, Ohtsuka M. Influence of blood sample oxygen tension on blood glucose concentration measured using an enzyme-electrode method. Crit Care Med. 1997;25:231-5.
33. Lam SH, Chan MHM, Ng PC, Wong W, Cheung RC, So AK, et al. Are your hands clean enough for point-of-care electrolyte analysis? Pathology. 2005;37:299-304.
34. Larsson A, Greig-Pylypczuk R, Huisman A. The state of point-of-care testing: an european perspective. Upsala Journal of Medical Sciences. 2015;120:1-10.
35. Leary ET, Delaney CJ, Kenny MA. Use of equilibrated blood for internal blood-gas quality control. Clin Chem. 1977;23(3):493-503.
36. Leary ET, Graham G, Kenny MA. Commercially available blood-gas quality controls compared with tonometered blood. Clin Chem. 1980;26(9):1309-16.
37. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1C point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. Clin Chem. 2014;60(8):1062-72.
38. Lenters-Westra E, Røraas T, Schindhelm RK, Slingerland RJ, Sandberg S. Biological variation of hemoglobin A1c: consequences for diagnosing diabetes mellitus. Clin Chem. 2014;60(12):1570-2.
39. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin a1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. Clin Chem. 2010;56(1):44-52.
40. Lee-Lewandrowski E, Chang C, Gregory K, Lewandrowski K. Evaluation of rapid point-of--care creatinine testing in the radiology service of a large academic medical center: impact on clinical operations and patient disposition. Clin Chem Acta. 2012;413:88-92.
41. Lewandrowski K, Gregory K, MacMillan D. Assuring quality in point of care testing. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:1405-14.

42. Lewandrowski K. Point-of-care testing: an overview and a look to the future (Circa 2009, United States). Clin Lab Med. 2009;29:421-32.
43. Lindemans J, Hoefkens P, Van Kessel AL, Bonnary M, Külpmann WR, Van Suijlen JDE. Portable blood gas and electrolyte analyzer evaluated in a multi-institutional study. Clin Chem. 1999;45:111-7.
44. Mraovic B, Schwenck ES, Epstein RH. Intraoperative accuracy of a point-of care glucose meter compared with simultaneous central laboratory measurements. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(3):541-6.
45. Martin CL. Quality control issues in point of care testing. Clin Biochem Rev. 2008;29(Suppl i):S79-S821.
46. Markin RS, Whalen SA. Laboratory automation: trajectory, technology and tactics. Clin Chem. 2000;46:764-71.
47. Martin CL. Quality control issues in point of care testing. Clin Biochem Rev Vol August 2008;29 Suppl(i):S79-82.
48. Maser RE, Butler MA, De Cherney S. Use of arterial blood with beside reflectance meters in an intensive care unit:Are they accurate? Crit Care Med. 1994;22:595-9.
49. Mccall RE, Tankersley CM. Phlebotomy essentials. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
50. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bakhead CR, Lamb EJ, Roberts NW, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160:550-5.
51. Meloy L, Miller G, Chandrasekaran MH, Summitt C, Gutcher G. Accuracy of glucose reflectance testing for detecting hypoglycemia in term newborns. Clin Pediatr. 1999;38:717-24.
52. Mendes ME, Gartner MT, Sumita NM, Sánchez PB. Gestão por processos no laboratório clínico. Uma abordagem prática. São Paulo: EPR; 2007.
53. Mendes ME, Sumita NM. Gestão da produção laboratorial. In: Mendes ME (org.). Gestão por processos no laboratório clínico. Uma abordagem prática. Capítulo 8. São Paulo: EPR, 2007. p.161-83.
54. Mendes ME, Sumita NM. Gestão de equipamentos. In: Mendes ME (org.). Gestão por processos no laboratório clínico. Uma abordagem prática. Capítulo 9. São Paulo: EPR, 2007. p.185-212.
55. Nichols JH, Karim S, Arabsdjief M. Evaluation of QC3: the automated quality control system on the ABL 80 FLEX. Point of Care. 2008;7:54-9.
56. O´Kane MJ, McManus P, McGowan N, Lynch M. Quality error rates in point-of-care testing. Clin Chem. 2011;57(9):1267-71.
57. Painter PC. Method evaluation and technology assessment. In: Lewandrowski K (ed.). Laboratory management & clinical correlations. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins, 2002. p.122-51.

58. Perkins SL, Doelle H, Escares E, Forsythe J, Pronovost C, Taylor-Clapp S. Laboratory and clinical evaluation of two glucose meters for the neonatal intensive care unit. Clin Biochem. 1998;31:67-71.
59. Phillips D. Quality control for unit-use test system. Point of Care: The Journal of Near--Patient Testing & Technology. 2005;4(1):58-60.
60. Price CP, St John A, Cricka LL. Point-of-care testing. Needs, Opportunity and Innovation. 3.ed. Washington: AACC Press, 2010.
61. Price CP, St John A. Point-of-care testing for managers and policymakers from rapid testing to better outcomes. Washington: AACC Press, 2006.
62. The Royal College of Pathologists of Australasia. Point of care testing scoping project. POCT: Elements of a quality framework. Surry Hills: NSW, 2014.
63. Saint-Louis P. Status of point-of-care testing: promise, realities, and possibilities. Clin Biochem. 2000;33:427-40.
64. São José AS, Oliveira CA, Silva LBG. Ensaio de proficiência. In: Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. Rio de Janeiro: ControlLab, 2011. p.47-95. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. (Acesso em: 4 abr 2015.)
65. Schlebusch H, Niesen M, Sorger M, Paffenholz I, Fahnenstich H. Blood glucose determinations in newborns: four instruments compared. Paediatr Pathol Lab Med. 1998;18:41-8.
66. Sediame S, Zerah-Lancner F, D'ortho MP, Adnot S, Harf A. Accuracy of the i-STAT TM bedside blood gas analyser. Eur Respir J. 1999;14:214-7.
67. Sharief N, Hussein K. Comparison of two methods of measurement of whole blood glucose in the neonatal period. Acta Paediatr. 1997;86:1246-52.
68. Sheeler R, Houston M, Radke S, Dale JC, Adamson SC. Accuracy of rapid strep testing in patients who have had recent streptococcal pharyngitis. J Am Board Fam Pract. 2002;15:261-5.
69. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. 2009. Disponível em: <www.sbpc.org.br>. (Acesso em: 04 abr 2015.)
70. Solomon HM, Mullins RE, Lyden P, Thompson P, Hudoff S. The diagnostic accuracy of bedside and laboratory coagulation. Procedures used to monitor the anticoagulation status of patient treated with heparin. Am J Clin Pathol. 1998;109:371-8.
71. Tofaletti JG, Mcdonnell EH, Ramamathan LV, Tolnai J, Templin R, Pompa L. Validation of a quality assessment system for blood gas and electrolyte testing. Clin Chim Acta. 2007;382:65-70.
72. Taverniers I, De Loose M, Van Bockstaele E. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. Trends in Analytical Chemistry. 2004;23(8):535-52.

73. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes Of Health; National Heart, Lung, And Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report Circulation. 2002;106:3143-421.

74. U.S. Food and Drug Administration. Clinical accuracy requirements for point of care blood glucose meters. Disponível em: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/Workshops-Conferences/ucm187406.htm>. (Acesso em: 14 abr 2015.)

75. Vaubourdolle M, Braconnier F, Daunizeau A, Bénéteau-Burnat B, Feuillu A. iQM: a new concept for quality control: a multicenter field evaluation. Point of Care: The Journal of Near--Patient Testing & Technology. 2004;3(3):119-22.

76. Wians JR FH, Koch DD, Haara A. Quality control and quality assurance. In: Lewandrowski K (ed.). Laboratory management & clinical correlations. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins, 2002. p.81-106.

77. Young DS, Bermes EW. Preanalytical variables and biological variation. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4.ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2006. p.449-73.

78. Zaloga GP, Roberts PR, Black K, Santamauro JT, Klase E, Suleiman M. Hand-held blood gas analyzer is accurate in the critical care testing. Crit Care Med. 1996;24:957-60.

5. Validação do teste laboratorial remoto na prática laboratorial

INTRODUÇÃO

Os testes laboratoriais remotos (TLR) representam a possibilidade de triagem, diagnóstico ou acompanhamento de uma doença. A variabilidade de sistemas analíticos requer que os resultados sejam comparáveis para garantir a qualidade no atendimento ao paciente.

O ideal seria que os métodos/equipamentos fossem comparáveis àqueles utilizados no laboratório. De acordo com as normas regulamentadoras e de qualidade (RDC n. 302, PALC, ONA), os laboratórios devem participar de programas de controle externo para checar sua acurácia; portanto, a comparação e a análise dos resultados obtidos pelo TLR com os resultados do laboratório diminuem a chance de erros.

As *Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT),* em seu posicionamento oficial de 2004, no item "Garantia da qualidade dos processos analíticos", preconizam a validação inicial do sistema analítico, incluindo as suas características de desempenho relativas a exatidão, imprecisão, linearidade e faixa de trabalho e a determinação da correlação entre cada sistema analítico tipo TLR e as metodologias comparativas do laboratório central, de forma a garantir a comutatividade dos resultados. A comparabilidade deve ser avaliada antes do início do uso e, a partir daí, em periodicidade mínima de 6 meses.

A norma PALC estabelece no item "Gestão dos testes laboratoriais remotos" que a execução de TLR deve estar vinculada a um laboratório clínico, e o controle de qualidade deve ser realizado, no mínimo, de acordo com as instruções formais do fabricante. No item "Garantia da qualidade", a norma estabelece

que, quando uma mesma análise pode ser feita por meio de diferentes sistemas analíticos, diferentes equipamentos ou analistas, diferentes locais ou de maneira que reúna todas ou parte dessas condições, o programa de controle interno da qualidade (PCIQ) deve contemplar um procedimento para a verificação da comparabilidade dos resultados de amostras de clientes ao longo do intervalo clinicamente apropriado. Dessa forma, é indicado que se faça a validação do TLR antes de sua utilização, visto que o mesmo paciente pode receber resultados obtidos por meio de diferentes sistemas analíticos, e a diferença entre esses resultados não deve prejudicar a sua interpretação clínica.

A Norma ISO 22870 – *Point-of-care testing (POCT) requirements for quality and competence* – preconiza a verificação, a validação e o monitoramento das atividades específicas de TLR. Quanto aos requisitos técnicos, a relação entre os valores obtidos no laboratório e nos TLR deve ser estabelecida, publicada ou estar disponível quando solicitada.

É importante que os resultados dos TLR sejam concordantes com os resultados do laboratório, porque a conduta médica será definida pela combinação dos resultados de ambos os sistemas analíticos. O laboratório deve participar da escolha do equipamento, de sua validação e da resolução de problemas que ocorrem durante a utilização dos TLR.

A necessidade de validação e acompanhamento dos resultados de TLR é um dos motivos da necessidade de envolvimento do laboratório desde o início da implantação de TLR em um hospital ou em outro serviço que venha a utilizá-los. Os protocolos de validação são conhecidos pelos analistas que operam equipamentos, mas podem apresentar um nível de complexidade alta para pessoas que não costumam utilizá-los.

O College of American Pathologists (CAP) requer controle da qualidade em dois níveis por corrida analítica e verificação dos parâmetros de desempenho analítico, o que corresponde à validação do método e compreende avaliação da exatidão, precisão, intervalo analítico, sensibilidade, especificidade, linearidade, verificação da calibração e valores de referência. Treinamento, avaliação da competência do pessoal que trabalha com TLR e ensaios de proficiência para todos os analitos também fazem parte dos requisitos dessa entidade americana.

O CAP descreve, no *point-of-care checklist,* requisitos para os testes *waived* e *non-waived* e, de acordo com essa classificação, os requisitos de qualidade podem variar.

A classificação *waived* e *non-waived* foi definida pelo Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), que classifica os testes laboratoriais de

acordo com a sua complexidade. *Waived tests* são definidos como testes de baixa complexidade, metodologia simples e fácil execução, enquanto *non-waived tests* são aqueles que apresentam moderada ou alta complexidade e devem atender requisitos específicos e detalhados em normas que regulamentam a qualidade dos testes laboratoriais.

O documento EP9-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), que trata de comparações entre métodos e estimativa de viés (*bias*) com o uso de amostras de pacientes, é uma referência para validações de métodos utilizados nos laboratórios. As diretrizes apresentadas aplicam-se aos experimentos realizados para comparação de dois métodos e podem ser utilizadas para diversos analitos e equipamentos de complexidade variada; portanto, o EP9-A2 também pode ser utilizado como diretriz para a comparação entre os equipamentos de referência do laboratório e os TLR.

A validação analítica tem como objetivo determinar o desempenho de um método, mas não garante o conhecimento que somente o tempo e a experiência acumulada com o aparelho trazem ao analista. Essa checagem inicial permite conhecer o método e o equipamento, ainda que superficialmente, e detectar problemas mais graves que inviabilizariam sua utilização.

A validação de qualquer método ou equipamento deve ser realizada antes do início do uso, mesmo que se trate de equipamentos automatizados, sistemas analíticos ou métodos manuais. A utilização de técnicas estatísticas permite conhecer o desempenho do método e sua aceitabilidade.

A validação de um método consiste, basicamente, na verificação da precisão e da exatidão. Antes de iniciar os experimentos, o analista deve conhecer o equipamento e o sistema que deseja validar. No período de familiarização, os responsáveis pela validação técnica iniciam o treinamento, que pode ser oferecido pelo fornecedor que apresenta as operações básicas do equipamento, como preparo de reagentes, calibração, uso de controles, manutenções e outros procedimentos operacionais.

A leitura da bula de um sistema analítico é indicada sempre que se inicia a utilização de um novo teste. A bula contém as principais informações sobre procedimento, controle de qualidade, armazenamento dos reagentes, etc. Ao abrir um novo conjunto diagnóstico, deve-se verificar se houve alguma alteração no procedimento, assegurando-se de ter sempre em mãos a versão mais atual da bula.

Os TLR são conhecidos como simples e fáceis de operar em relação aos métodos utilizados no laboratório e, idealmente, precisam ser à prova de erros, ou seja, devem permitir sua utilização por operadores que não sejam especialistas

na área laboratorial. Apesar de serem considerados métodos simples, os operadores devem conhecer e seguir as instruções que indicam o passo a passo, disponíveis nas bulas dos sistemas de diagnóstico.

A diferença encontrada em alguns métodos pode ser pouco significante, mas, em alguns casos, pode haver diferenças importantes. É fundamental conhecer o desempenho desses aparelhos para avaliar se as necessidades clínicas serão atendidas. Se, por um lado, o laboratório possui a experiência para a validação, por outro lado, a escolha do equipamento ou do método depende, entre outros fatores, da expectativa médica em relação aos resultados que serão obtidos.

Com a evolução das tecnologias utilizadas na produção de equipamentos e reagentes de laboratório, os TLR apresentam a cada dia resultados mais próximos dos métodos de referência. No entanto, há muitos métodos que ainda mostram diferenças em relação aos resultados do laboratório, o que não inviabiliza seu uso, pois há diferentes possibilidades e necessidades de utilização dos TLR.

PLANEJAMENTO DA VALIDAÇÃO

A validação de um método requer uma série de experimentos com a finalidade de provar que um procedimento, um processo, um sistema ou um equipamento funcionem da forma esperada e proporcionem o resultado desejado. É necessário verificar se o método teste é equivalente ao método comparativo e se as diferenças entre os métodos são aceitáveis. Os experimentos devem ser documentados.

O fornecedor do produto informa as características de desempenho obtidas muitas vezes em condições diferentes daquelas em que o sistema analítico será utilizado. Dessa forma, as informações do fabricante devem ser verificadas por meio da validação pelo laboratório.

As validações são realizadas quando ocorre implantação de novas metodologias ou na troca da metodologia em uso.

No planejamento, é importante definir:

- objetivos da validação e critérios de aceitação;
- responsáveis pelas atividades que fazem parte do planejamento;
- treinamento dos colaboradores envolvidos nas atividades de validação;
- local e infraestrutura necessários para a realização dos experimentos;
- aquisição e entrega de reagentes, calibradores, controles, materiais auxiliares e/ou equipamentos;
- cronograma dos experimentos;

- ferramentas estatísticas que serão utilizadas;
- relatório com análise dos resultados e conclusão da validação;
- análise crítica do relatório pela direção do laboratório e decisão sobre a utilização ou não do método testado;
- registro das etapas realizadas.

CONTROLE DA QUALIDADE NA VALIDAÇÃO

A utilização dos materiais de controle da qualidade para os TLR é de fundamental importância e está prevista nas principais normas nacionais e internacionais que tratam do assunto.

A maioria dos fornecedores de equipamentos provê o material de controle de qualidade específico para o equipamento de TLR. Em virtude das diferenças de matriz, é improvável que o material de controle para o mesmo teste no laboratório de referência possa ser utilizado no equipamento de TLR e vice-versa.

Quando os analitos não são estáveis, uma alternativa é congelar o material em alíquotas ou reconstituir material de controle diariamente.

Durante a validação do equipamento, é recomendado que os materiais de controle sejam dosados paralelamente para garantir que os testes sejam realizados em condições adequadas de funcionamento dos sistemas analíticos e de acordo com as técnicas preconizadas. Quando os resultados de controle de qualidade estão fora dos intervalos de aceitação, os resultados de validação ficam prejudicados e devem ser excluídos do estudo. Os resultados de controle devem estar adequados para ambos os métodos que se deseja comparar em um método de validação, seja o método de referência ou o TLR.

Os materiais de controle podem ser dosados já no período de familiarização do equipamento, antes do início da validação. O laboratório deve estabelecer a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação, cujos valores servirão de parâmetro para acompanhamento do funcionamento do aparelho durante a validação.

Estudo da precisão

De acordo com o CLSI EP5-A2, a precisão é definida como a concordância entre resultados independentes obtidos em condições estipuladas. Trata-se de repetição quando as medidas são realizadas sucessivamente pelos mesmos operador, método, equipamento e laboratório. A reprodutibilidade dos resultados é evidenciada quando há concordância entre resultados do mesmo

analito, considerando medidas realizadas em diferentes condições e com operador, equipamento e laboratório diferentes.

A precisão deve ser iniciada após o período de familiarização com o método/equipamento. O equipamento deve estar em condições adequadas de manutenção, assim como os resultados de controle de qualidade precisam ser apropriados, durante todo o período de avaliação.

O protocolo EP5-A2 apresenta um experimento de avaliação preliminar da precisão. É realizado pela dosagem de vinte amostras, em sequência, de material apropriado (idealmente dois ou mais níveis em diferentes concentrações). Calculam-se o desvio-padrão e o coeficiente de variação com base nesses resultados. Se houver discrepância entre os resultados obtidos nesse experimento e os resultados apresentados pelo fabricante, deve-se entrar em contato com o fornecedor a fim de esclarecer o motivo dessa discrepância; os experimentos de validação não devem prosseguir até que o problema seja solucionado. Essa avaliação preliminar não é suficiente para verificar a aceitabilidade do método ou do equipamento, apenas identifica problemas grosseiros que devem ser investigados.

No estudo mais completo da precisão, são determinadas as variações intracorrida (dentro das corridas – *within run*), intercorrida (entre corridas – *between run*), interdia (entre os dias – *between days*) e total.

As amostras utilizadas no estudo devem ter a mesma matriz das amostras de pacientes, de preferência *pools* (alíquotas congeladas com estabilidade); quando não for possível, devem-se utilizar materiais de controle interno, desde que não sofram efeito matriz.

A precisão é realizada em 20 dias no mínimo. A cada dia, são realizadas duas dosagens em períodos distintos, de duas amostras em dois níveis diferentes de concentração do analito. Em cada corrida, deve ser analisado pelo menos um nível de controle de qualidade. Ao final de 5 dias, calcular o desvio padrão e o coeficiente de variação. Valores fora do esperado devem ser identificados, e as causas devem ser investigadas; não se devem excluir valores sem justificativa, pois essa atitude mascara a conclusão final do experimento. É recomendável consultar o CLSI EP5-A2 ou outra literatura apropriada para as fórmulas desses cálculos.

Normalmente, o fabricante fornece os dados de precisão previamente obtidos. É importante verificar se os valores indicados são reproduzidos no laboratório e, caso a variação seja maior do que a esperada, é necessário investigar as causas e corrigi-las antes de disponibilizar o aparelho para os usuários.

Para os métodos/equipamentos de TLR, muitas vezes a amostra utilizada é sangue total, e não há estabilidade para que as dosagens sejam realizadas ao

longo de 5 dias. Nesses casos, a opção é utilizar materiais estáveis, como controles ou calibradores de lotes diferentes dos utilizados na rotina, para conferir a precisão dos ensaios.

É recomendável que os estudos sejam registrados e mantidos no laboratório para consulta em casos de eventuais dúvidas.

Estudo da exatidão

Antes de iniciar o uso de um equipamento ou sistema analítico, é necessário conferir seu desempenho. Essa avaliação inicial não tem a pretensão de investigar todos os fatores que podem afetar o desempenho de um aparelho ou sistema analítico, mas tem o objetivo de detectar problemas graves que possam afetar os resultados obtidos e inviabilizar a escolha do TLR.

A comparação de métodos é um procedimento estatístico baseado na obtenção de resultados pareados, ou seja, as mesmas amostras são dosadas em dois diferentes sistemas analíticos e calcula-se o viés (*bias*) entre os resultados. Normalmente, um dos métodos é denominado método de referência ou padrão-ouro.

O número de amostras para que o estudo de validação seja representativo depende da precisão e das interferências nos dois métodos, do viés (*bias*) entre os resultados, das amostras com valores distribuídos no intervalo analítico que estejam disponíveis e das especificações de qualidade que devem ser atendidas.

O documento do CLSI EP9-A2, que trata de comparações entre métodos e estimativa de viés com o uso de amostras de pacientes, recomenda a dosagem de quarenta amostras em duplicata.

Quando se comparam os resultados das amostras e observam-se valores discrepantes, não se devem descartar os valores antes de verificar o motivo da diferença entre os resultados.

A primeira etapa na avaliação dos resultados da comparação é a observação de valores diferentes dos esperados ou *outliers*. Pela checagem visual, é possível observar se há mais de 2,5% de dados fora do esperado. É importante investigar interferências nos métodos, erro humano ou possível falha nos equipamentos. A verificação dos resultados do controle de qualidade também é indicada para descartar problemas nos equipamentos. Se não for possível determinar a causa dos resultados discrepantes, o EP9-A2 recomenda aumentar o número de amostras do experimento de validação. Quando as causas das diferenças entre os resultados são encontradas, o problema deve ser corrigido e novas amostras precisam ser dosadas paralelamente para completar o experimento. Nos dois casos anteriores, é importante não

eliminar esses dados do estudo, pois, no futuro, a validação pode servir de consulta para elucidação de problemas.

Com os resultados do estudo de exatidão, é possível avaliar em que nível o equipamento de TLR atenderá as expectativas de sua utilização. De acordo com os resultados obtidos, é possível adequar o uso para triagem ou diagnóstico. Exemplo de comparação de métodos foi realizado entre o BiliCheck, equipamento não invasivo que mede a bilirrubina transcutânea por meio da luz refletida na pele de recém-nascidos, utilizando-se uma ponteira descartável para cada paciente. O aparelho é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), para recém-nascidos de ambos os sexos e diferentes raças, idade gestacional a partir de 27 semanas, podendo ser utilizado em recém-nascidos de até 20 dias, com massa entre 0,950 e 4,995 kg e bilirrubina total de 0 a 20 mg/dL. Os resultados foram obtidos usando-se o BiliCheck e colhendo-se a amostra de sangue quase simultaneamente. O sangue foi enviado ao laboratório para dosagem da bilirrubina em duplicata no método de referência, sendo dosadas amostras com concentrações de bilirrubina total entre 1,5 e 12,9 mg/dL. Os estudos foram realizados de acordo com o CLSI EP-9A2, e a análise dos resultados mostrou um viés (*bias*) negativo no ponto de decisão médica: enquanto o valor do BiliCheck era de 11,3 mg/dL, para o método de referência o valor era de 12 mg/dL. A conclusão do trabalho mostrou que, apesar da diferença, o equipamento de TLR para bilirrubina total pode ser uma alternativa para a dosagem de bilirrubina como triagem para o risco de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, pois apresenta a vantagem de ser não invasivo e permitir múltiplas dosagens.

Estudo de linearidade

O estudo da linearidade também faz parte do processo de validação de um método. Linearidade é a capacidade de um método gerar resultados proporcionais à concentração do analito em intervalo especificado. O protocolo EP6-A2 *Evaluation of Linearity of Quantitative Analytical Methods* aponta a necessidade de cada usuário estabelecer os requisitos para linearidade de seus métodos e comparar com as informações fornecidas pelo fabricante. Nesse protocolo, é utilizado o método proposto por Kroll et al. para avaliação dos resultados. São utilizadas amostras com 5 a 9 diferentes concentrações conhecidas, obtidas por diluição com base em amostras de concentrações baixa e alta. São obtidos valores intermediários, equidistantes e dentro do intervalo analítico, incluindo valores baixos, al-

tos e próximos ao limite de decisão médica. As amostras são testadas em duplicata para cada nível.

Quando se deseja estabelecer o intervalo de linearidade, e não apenas verificar o que foi estabelecido pelo fabricante, é utilizado maior número de amostras (9 a 11 diluições), com 2 a 4 replicatas de cada amostra.

O experimento deve ser realizado após o período de familiarização com o método/equipamento, e devem ser utilizadas amostras de matriz apropriada, livre de interferentes.

Para cálculos, deve-se consultar o protocolo CLSI EP6.

REQUISITOS DE DESEMPENHO ANALÍTICO

As especificações de qualidade para um TLR devem ser definidas antes do início da validação, para que se possa decidir se o desempenho verificado durante o experimento é aceitável aos fins a que se destina o TLR.

Há várias publicações disponíveis que oferecem propostas de especificação da qualidade. A conferência *Strategies to set Global Quality Specifications in Laboratory Medicine*, em 1999, discutiu as estratégias para seleção e utilização de especificações da qualidade em medicina laboratorial. Nesse evento, participaram representantes da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), da International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), e o resultado foi a publicação de uma declaração de consenso definindo os modelos disponíveis em uma hierarquia de estratégias para definição de especificações da qualidade.

HIERARQUIA DE ESTRATÉGIAS PARA DEFINIÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES DA QUALIDADE

1. A avaliação do efeito do desempenho analítico na tomada de decisão em situações clínicas específicas é a estratégia ideal para definir as especificações da qualidade e ocupa o primeiro lugar da hierarquia.
2. A avaliação do efeito do desempenho analítico na tomada de decisões clínicas em geral é baseada no modo como os médicos interpretam os resultados dos exames.
3. Recomendações de sociedades científicas.
4. Especificações da qualidade definidas por entidades regulamentadoras, acreditadoras ou provedores de controle de qualidade externos.

5. Dados publicados sobre o estado da arte, como publicações sobre metodologias.

O critério para escolha de uma estratégia para especificação de erros analíticos máximos desejáveis é, sempre que possível, selecionar a mais elevada na posição hierárquica. Na prática laboratorial, nem sempre é possível aplicar o modelo clínico, por isso a variação biológica tem sido a opção mais amplamente utilizada nos laboratórios clínicos.

Há várias especificações da qualidade para os testes de glicose em TLR, o que dificulta a rápida escolha do melhor critério. Na Tabela 1, é possível observar a variação nos critérios disponíveis.

Em trabalho de comparação entre glicosímetros, Cesar et al. demonstraram que, quando os resultados são comparados com o equipamento de referência do laboratório, apenas quando utilizados critérios menos restritivos (erro aceitável ≤ 10% – CLIA'88), os glicosímetros apresentaram desempenho aceitável. Nesse trabalho, foram comparados aparelhos de diferentes fornecedores e aparelhos do mesmo fornecedor e diferentes marcas.

TABELA 1 Exemplos de especificação da qualidade para o teste de glicose

Data	Associação	Recomendação de erro total
1987	ADA (American Diabetes Association)	< 10% para concentrações de 30 a 400 mg/dL < 15% em comparação com o laboratório de referência
1988	CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)	< 10% ou ± 6 mg/dL, o que for maior
1988	CLSI e ISO (Clinical and Laboratory Standards Institute e International Organization for Standardization)	± 20% para concentrações > 100 mg/dL ou ± 15 mg/dL para concentrações ≤ 100 mg/dL
1996	ADA (American Diabetes Association) revisado	< 5%
2002	NACB/ADA	7,9%

(continua)

TABELA 1 Exemplos de especificação da qualidade para o teste de glicose *(continuação)*

Data	Associação	Recomendação de erro total
2012	CAP WB2-A (programa para avaliação externa de glicosímetros do CAP)	± 20% ou ± 12 mg/dL em relação ao grupo
2013	ISO Standard 15197	± 15 mg/dL para valores abaixo de 100 mg/dL, ± 15% para valores acima de 100 mg/dL
2015	CAP WB2-A (programa para avaliação externa de glicosímetros do CAP)	± 12,5% ou ± 12 mg/dL, em relação ao grupo, o que for maior

A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda a utilização da especificação da qualidade baseada na variação biológica. Essa especificação é mais restritiva do que os requisitos do CAP, ISO e CLSI, e acredita-se que seja mais adequada para a realidade atual de cuidado com o paciente. A utilização mais comum dos glicosímetros é o automonitoramento ou acompanhamento de pacientes diabéticos hospitalizados, com o objetivo de verificar o resultado de glicose e ajustar a dose de insulina necessária. Recentemente, as especificações da qualidade para os glicosímetros voltaram a ser discutidas em virtude dos estudos que apontaram a utilidade de protocolos de controle glicêmico rigoroso em pacientes graves. Estudos demonstraram que um controle glicêmico ruim em pacientes hospitalizados, mesmo em não diabéticos, está associado a aumento de efeitos adversos e mortalidade.

CONCLUSÃO

A validação do TLR permite ao usuário conhecer as aplicações e as limitações de um método ou equipamento. Além da comparabilidade com os resultados do laboratório, é importante avaliar, ao final de uma validação, outros fatores que devem ser levados em consideração na escolha de um TLR: tempo de liberação do resultado, frequência de calibração, potenciais interferentes, estabilidade de calibradores e reagentes, facilidade e segurança na operação.

BIBLIOGRAFIA

1. Cesar KR, Bueno CT, Rabelo RMD. Comparison of noninvasive, transcutaneous bilirubin measurement with conventional total bilirubin testing in near-term and term newborns. Point of Care J Near-Patient Testing Tech. 2003;2:96-100.
2. Cesar KR, Lamonica RRN, Rabelo RMD. Comparison of glucometers shows lack of harmonization of different brands of poc glucose monitoring systems. Point of Care J Near-Patient Testing Tech. 2003;2:208-13.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP-9A2: volume 22, number 19 Method Comparison and Bias Estimation using patient samples. Wayne: CLSI, 2002.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods, approved guideline. 2.ed. CLSI EP5A2. 2004;24(25).
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. CLSI EP06-A; 2003.
6. College of American Pathologists. Point-of-Care-Testing Checklist; 2014.
7. International Organization for Standardization. Determination of analytical performance goals for laboratory procedures based on medical requirements. Technical Report ISO/DIS 15196, ISO/TC 212/WG 3/N70, 2001/05/30.
8. International Organization for Standardization. Point-of-care testing (POCT) – requirements for quality and competence, Document ISO 22870:2006. Geneva: ISO, 2006.
9. Sociedade Brasileira de Patolgia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Programa de Acreditação em Laboratórios Clínicos (PALC) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2010. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320110223102945.pdf>. (Acesso em: 10 mai 2012.)
10. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Posicionamento oficial 2004 – Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT). Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090723141248.pdf>. (Acesso em: 10 mai 2012.)
11. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1):S14-S80.
12. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring system for self testing in managing diabetes mellitus. Reference number ISO 15197:2013. Geneva: International Organization for Standardization, 2013.
13. Westgard JO, et al. Basic method validation. Westgard QC Inc., 2008.

6. Tecnologia da informação em testes laboratoriais remotos

ASPECTOS HISTÓRICOS E IMPORTÂNCIA DA GESTÃO DA INFORMAÇÃO

A IMPLANTAÇÃO DE um programa de testes laboratoriais remotos (TLR), também conhecido como *point-of-care testing* (POCT), envolve diversos desafios, entre eles, a gestão da informação. As iniciativas pioneiras de uso de TLR focavam no emprego desses testes sem apoio do laboratório, utilizando registros de dados manuais no prontuário médico em papel. Essa abordagem mostrou-se falha por alguns motivos, abordados em outros capítulos (como gestão da qualidade), mas especificamente em relação à gestão da informação, observou-se que a falta de registro informatizado, estruturado e integrado com o laboratório levava, pelo menos, a aumento do uso de testes (pois não se acha o registro/evidência do teste em muitos casos); falha de comunicação de resultados discrepantes para o laboratório; e falha no faturamento desses testes. Além disso, avaliar o custo-benefício de um projeto de TLR tornava-se trabalhoso e pouco eficiente. Surgia, de maneira inequívoca, a necessidade de integrar os dados desses equipamentos com as demais fontes de dados do paciente.

Na segunda fase de implantação de TLR (anos 1990), cada fabricante definia seus padrões e como seria a conectividade de seu sistema. Nesse período, a indústria de TLR cresceu de maneira explosiva, tornando-se um mercado expressivo em faturamento e com fusões e aquisições de empresas de TLR. Em alguns sistemas de saúde e hospitais, o número de equipamentos sob controle do laboratório alcançou a marca de algumas centenas deles. A complexidade de gerenciar centenas de equipamentos de TLR, a adoção de soluções de mais

de um fornecedor em um hospital e a crescente complexidade de gerenciar o ambiente de tecnologia da informação (TI) provocaram várias iniciativas de padronização da comunicação de TLR, como a publicação da diretriz POCT01 pela NCCLS/CLSI em 2001.

Em grandes complexos hospitalares nos Estados Unidos, o diretor do laboratório deve coordenar dezenas de locais, centenas de equipamentos e milhares de operadores, garantindo a documentação de validação desses equipamentos, o registro de manutenção (e validação pós-manutenção), o treinamento e a verificação de competência de cada um dos operadores, a documentação de resultados de controle de qualidade (CQ) e suas tendências (milhares de testes/mês), os resultados dos pacientes, o faturamento e as dezenas de testes de proficiência. Obviamente, esse cenário torna-se muito difícil sem o auxílio de um sistema de TI adequado.

A publicação da POCT01 e, posteriormente, da sua segunda edição em 2006 marcaram o início da fase de conectividade intensa dos equipamentos de TLR e sua adoção de forma mais gerenciada, e atualmente a CLSI está formando um grupo para sua terceira revisão. Nos últimos anos, as políticas públicas dos Estados Unidos começaram a incentivar o uso efetivo de dados por meio de maior gestão da TI em saúde, o que se refletiu na gestão de dados dos TLR. Recentemente, foi criado o consórcio IICC (Industrial Connectivity Consortium – IVD – www.ivdconnectivity.org) por alguns dos maiores fabricantes de equipamentos de TLR, com a finalidade de discutir a adoção de especificações (p.ex., HL7 2.x, IHE, CLSI, etc.) para interoperabilidade, arquitetura para incluir geração de ordens pelo instrumento (*instrument generated orders* – IGO) e outros avanços na área de conectividade de equipamentos diagnósticos. A publicação do IICC/IHE LAW Profile permite a simplificação e a padronização da troca de informações de maneira mais econômica, à medida que os diversos participantes da cadeia de fornecedores de TI se envolvam, sendo um marco importante do trabalho desse grupo.

Possivelmente, a parte mais difícil de executar da gestão da TI em TLR seja envolver as pessoas certas. As diretrizes do Washington State Clinical Laboratory Advisory Council determinam que seja formado um comitê gestor do programa de TLR, composto por membros com autoridade e responsabilidade para realizar a implantação. É fundamental levar em conta que o trânsito de informações desejado pode envolver diversas áreas (fornecedor de TLR, laboratório, TI do hospital, equipe assistencial, fornecedor do sistema de informação laboratorial [LIS], fornecedor do sistema de informação hospitalar

[HIS], etc.), cada uma com suas prioridades, que devem ser coordenadas para a execução desse projeto. As diretrizes mencionadas enfatizam que a formação desse comitê deve ser pré-requisito para a implantação do programa, já que, sem essa coordenação, há grande possibilidade de fracasso.

A equipe designada por esse comitê fica, então, responsável pela implementação e pela validação da comunicação entre os sistemas, garantindo assim a integridade dos dados desde o equipamento até o sistema final. Deve-se documentar esse processo de validação, com registros de dados brutos, de cada etapa de integração, dos resultados em cada um dos sistemas envolvidos, com o nível de detalhe necessário para cada aplicação (unidades, operador, cálculos, etc.). Assim, é recomendável existir um procedimento operacional padrão (POP), com descrição detalhada de como é feita a validação da integração da informação e quando ela deve ser revalidada (p.ex., após a introdução de equipamentos distintos, troca de versão do LIS/HIS, etc.).

A gestão da informação relacionada ao programa de TLR é recomendada pela National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), dos Estados Unidos, em sua diretriz, sendo uma recomendação de nível B (a NACB recomenda a adoção; há boa evidência de que leva à melhoria nos desfechos de saúde e se conclui que os benefícios são superiores aos riscos e custos). Essa recomendação é baseada em evidências de que a gestão da informação é essencial para a melhoria da qualidade e do desempenho organizacional, permitindo a identificação de tendências de qualidade e a eficaz tomada de ações baseadas em dados. A diretriz enfatiza ainda que a gestão da informação só é eficaz com a existência de uma equipe ativa e com a implementação de protocolos de resposta aos problemas.

A NACB ressalta ainda que o TLR manual apresenta a desvantagem de que todas as informações, incluindo resultados dos testes, dados de amostras, operadores, laudos e comentários, precisam ser alimentadas no banco de dados, o que é trabalhoso, demorado e suscetível a erros de omissão ou comissão, sendo necessária a adoção de procedimentos para garantir a qualidade da informação. Assim, recomenda que sejam preferidos os instrumentos de TLR capazes de armazenar as informações e também integrá-las com outros sistemas, preferencialmente utilizando padrões de conectividade universais.

TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO E GERENCIAMENTO DE LAUDOS EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Os instrumentos de TLR capazes de realizar *upload* das informações do paciente para o LIS ou HIS são preferíveis, de acordo com a CLSI. A correta

implantação dessa comunicação permite que os resultados sejam transmitidos para o prontuário do paciente e armazenados de modo permanente. Essa transmissão ainda facilita o faturamento dos testes. Assim, o foco principal da TI em TLR consiste no gerenciamento de resultados e laudos.

Como ocorre em qualquer teste laboratorial, é importante que as equipes envolvidas em TLR entendam as questões de confidencialidade e sigilo das informações médicas, que se aplicam também aos TLR. Senhas pessoais, encriptação de dados transmitidos pela internet e outros cuidados de segurança também devem ser aplicados a resultados de TLR.

No documento POCT4-A2, a CLSI estabelece que os laudos de TLR devem conter as seguintes informações:

- nome do paciente, ID, número do prontuário, visita ou requisição;
- data e hora de coleta da amostra;
- tipo de amostra (p.ex., sangue, urina);
- nome do teste realizado;
- resultado e unidades utilizadas;
- condição das amostras, se não satisfatórias ou inapropriadas;
- médico solicitante;
- horário de recebimento de medicação, se relevante (p.ex., teofilina);
- se o teste foi realizado depois de um procedimento que afetaria os resultados do TLR;
- valores de referência do teste na população de referência testada.

Esse documento enfatiza também que o nome da pessoa que realizou o teste deve ser gravado juntamente com os resultados, mas não precisa aparecer no laudo.

É necessário ressaltar que essa lista deve ser complementada com outros requisitos legais e dos programas de acreditação do laboratório (caso existam).

A divisão que realiza o TLR deve ainda ter procedimentos para garantir:

- a segurança dos registros e a confidencialidade dos resultados;
- a prevenção de perda de resultados dos testes;
- que apenas pessoas designadas possam liberar os resultados dos testes e que apenas pessoas com acesso definido possam acessar esses resultados;
- o alerta de agências pertinentes quando ocorrerem casos de notificação compulsória.

Outro ponto enfatizado no documento da CLSI é a documentação de valores críticos, com fluxograma de ações a serem tomadas pelo laboratório ou pela unidade que utiliza o TLR, com clara definição das responsabilidades. Esse ponto pode ser otimizado com ferramentas de TI, garantindo que o médico efetivamente seja notificado e que uma ação seja tomada em tempo hábil.

O controle da qualidade em TLR é tema de outro capítulo e também pode ser beneficiado pela gestão da informação centralizada, com a integração desses dados em sistema de controle de qualidade central, como recomendado pela diretriz POCT07-P da CLSI. As vantagens desse controle são a disseminação da informação a todos os envolvidos (mesmo aqueles sem acesso físico ao equipamento, como ocorre, em geral, com os gestores), a padronização de análise do CQ entre equipamentos, o *backup* das informações, a documentação de ações corretivas e o uso de indicadores, entre outras.

CONECTIVIDADE E TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Para a CLSI, em seu documento POCT02-A, os sistemas de TLR devem poder utilizar a infraestrutura existente de comunicações, já que a necessidade de alterações significativas pode prejudicar a adoção dos padrões de conectividade e a integração dos TLR. Os sistemas devem manter a segurança dos dados e limitar o acesso de forma eficaz, já que há dados sigilosos, e a adesão às normas legais e de acreditação dependem dessas características. Quando o dado trafegar em uma WAN (*wide area network*), ou fora da *intranet* do usuário, deve ser considerada a possibilidade de encriptação de dados. Preferencialmente, o acesso aos dados e aos protocolos de comunicação deve ser granular, com definição por usuário e multinível (hierárquicos). Na Figura 1, são ilustrados os principais passos de conectividade de um equipamento TLR.

Algumas das principais características a serem observadas em um sistema TLR, com relação a sua conectividade, são:

a. conectividade bidirecional, permitindo a comunicação com o banco de dados do sistema gestor de TLR (*data manager* [DM]) nos dois sentidos (TLR a DM e DM a TLR);
b. portas convencionais: para a comunicação entre o equipamento e qualquer banco de dados/LIS/HIS, devem ser utilizados porta e cabos convencionais, de uso amplo (p.ex., USB, serial). Preferencialmente, deve ser *plug & play*, reconhecido automaticamente pelo *software*;

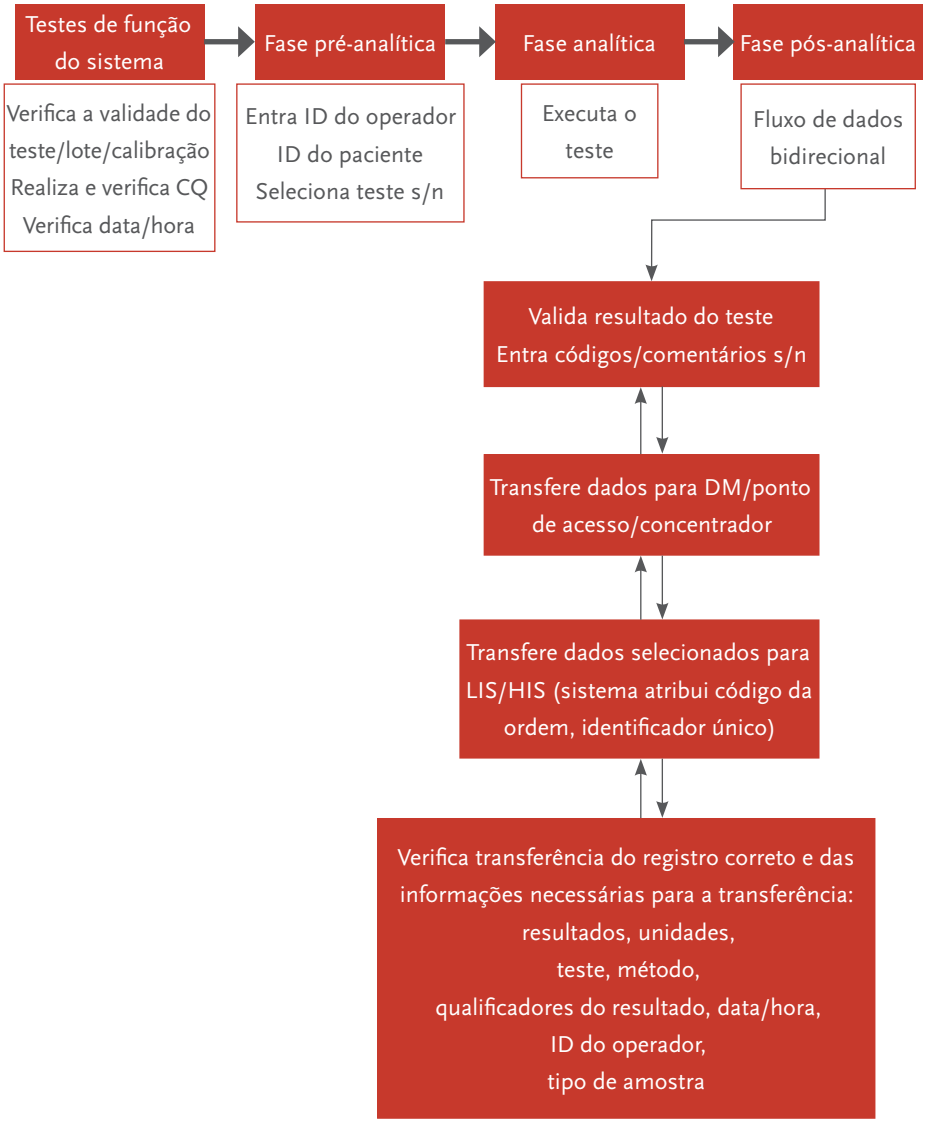

Testes de função do sistema
Fase pré-analítica
Fase analítica
Fase pós-analítica
Verifica a validade do teste/lote/calibração
Realiza e verifica CQ
Verifica data/hora
Entra ID do operador
ID do paciente
Seleciona teste s/n
Executa o teste
Fluxo de dados bidirecional
Valida resultado do teste
Entra códigos/comentários s/n
Transfere dados para DM/ponto de acesso/concentrador
Transfere dados selecionados para LIS/HIS (sistema atribui código da ordem, identificador único)
Verifica transferência do registro correto e das informações necessárias para a transferência:
resultados, unidades,
teste, método,
qualificadores do resultado, data/hora,
ID do operador,
tipo de amostra

FIGURA 1 Passos comuns para a conectividade de um equipamento TLR.

CQ: controle de qualidade; DM: *data manager*; HIS: sistema de informação hospitalar; LIS: sistema de informação laboratorial.

Nota: essa ordem pode variar levemente, mas os passos mais importantes e geralmente incluídos estão ilustrados.

c. conservação de endereços IP (*internet protocol*): o equipamento deve se adaptar às particularidades da rede existente, utilizando *hardware* e endereços IP existentes e disponíveis;
d. adequado às diretrizes regulatórias: o sistema TLR deve permitir o cumprimento das diretrizes regulatórias internacionais. É desejável que o fabricante exceda as funcionalidades mínimas necessárias para atender essas diretrizes, mantendo o equipamento/sistema aderente às diretrizes atuais e, possivelmente, futuras;
e. compatíveis com a geração de ordens no LIS: os resultados e ordens do TLR devem ser unidos. Assim, os sistemas de TLR devem suportar as situações de geração de ordem pelo LIS mais comuns, para adequada vinculação dos resultados às ordens;
f. interoperabilidade com *software* comercial: o sistema TLR deve ser compatível com as plataformas de LIS/HIS/*middleware* mais comuns;
g. segurança: o sistema TLR deve utilizar métodos para garantir a confidencialidade de dados sigilosos de pacientes, especialmente fora da *intranet* do usuário;
h. a conectividade não deve prejudicar a velocidade para entregar resultado. Uma vez que a principal vantagem do TLR é providenciar um resultado mais rápido, deve-se garantir que a solução de conectividade não interfira nessa capacidade;
i. usabilidade: o sistema TLR deve ser simples e fácil de usar.

A lista de outros requisitos interessantes (mas não obrigatórios) é extensa e pode incluir:

- capacidade de qualificar resultados: é importante poder realizar anotações junto a alguns resultados (p.ex., dose de insulina, ação clínica, códigos de erro, etc.), identificando situações pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas;
- acesso remoto: permite que o equipamento acesse seu banco de dados (DM) até mesmo pela *internet*;
- bloqueio de resultados e testes: o sistema de TLR deve permitir o bloqueio de resultados de exames ou opções de exames que não se deseja integrar para o DM ou prontuário;
- capacidade de forçar um *download*: o sistema TLR deve ser capaz de bloquear o equipamento caso não ocorra comunicação com o DM em tempo configurado pelo cliente. Nesse caso, um mecanismo simples (como uma senha de supervisão) deve permitir contornar esse bloqueio se houver uma falha de comunicação por algum problema;

- utilização de dados: o sistema de TLR deve permitir *data mining*, geração de relatórios ou exportação dos dados em formato comum (como .csv, .xls ou .txt);
- verificação em tempo real da identificação do paciente e do operador e transmissão de resultados: o processo ideal seria avaliar em tempo real tanto a identidade do paciente quanto a do operador, verificando seu treinamento e competência para o teste. Isso poderia ser feito com um escâner de código de barras e conectividade com bancos de dados necessários. Ao verificar a identificação do paciente antes de realizar o teste, cruzando essa ordem com os dados do prontuário médico, é possível evitar a realização de testes no paciente errado, falta de cobertura pelo convênio médico/seguradora, erro no tempo de execução (p.ex., em relação à administração de medicamento). Ao final do teste, ocorreria comunicação *wireless* automática dos resultados com o banco de dados ou ainda com outros sistemas, como monitores do paciente, aplicativos em *smartphones* e *tablets* do sistema de saúde, sem necessidade de interação com o operador;
- localizador: os equipamentos de TLR são caros, pequenos e, ocasionalmente, difíceis de encontrar. Um localizador *wireless* poderia resolver essa situação.

CAMPOS A SEREM MAPEADOS PARA INTEGRAÇÃO DOS TESTES LABORATORIAIS REMOTOS COM O SISTEMA DE INFORMAÇÃO LABORATORIAL

Como visto, o LIS precisa receber uma série de informações do equipamento de TLR e/ou do DM, sua estação/banco de dados de apoio. Esta seção do capítulo focará no detalhamento desses campos, indicando se sua integração seria obrigatória ou desejável.

Identificadores do paciente: número do registro (obrigatório)

É essencial que os dados do paciente sejam integrados. A maioria dos sistemas no Brasil utiliza uma lógica que compreende um código do paciente (único para sua história no LIS) e códigos das visitas (que variam conforme a requisição de testes; em alguns sistemas, são hierarquicamente subordinados ao código do paciente e, em outros, são independentes). Idealmente, o paciente utilizaria um código de barras que alimentaria esse campo, quando um escâner de código de barras do equipamento de TLR ou adjacente a ele fosse acionado, evitando erros. Caso o sistema de TLR não suporte essa função, devem

ser utilizados o nome do paciente e o de um outro identificador, que podem ser ingressados manualmente. Devem ser evitados identificadores geográficos (como número do quarto/leito), dando-se preferência a identificadores imutáveis (p.ex., data de nascimento ou CPF).

Identificadores da amostra ou visita (obrigatórios)

Existem vários mecanismos para incluir o número da amostra/visita/requisição aos resultados do paciente, e os mais frequentemente usados são estes:

- alimentado pelo operador do equipamento de TLR manualmente ou por códigos de barras de lista predefinida: o número da visita acompanha o resultado do teste do paciente e é transferido para o DM e depois para o LIS;
- adicionado pelo DM com base em uma lista predefinida: os resultados do paciente e outras informações são transmitidas do TLR para o DM; o DM adiciona o número da visita e transfere as informações para o LIS;
- criação de uma ordem de teste pelo LIS: os resultados do paciente e outras informações são transmitidas do TLR para o DM; o DM envia todas as informações necessárias para o LIS, usualmente com o código do paciente; o LIS cria uma ordem e envia o número da visita para o DM; o número da visita é alimentado pelo DM junto aos resultados do paciente e o resultado completo (com todos os campos necessários) é enviado ao LIS.

Data e hora de coleta da amostra (obrigatórias?)

Na maioria das situações nas quais se utiliza um TLR, o teste é realizado imediatamente após a coleta e o horário da análise pode ser suficiente para garantir a rastreabilidade. Entretanto, em alguns casos, os horários podem ser divergentes, sendo necessário alimentar esse dado manualmente. Caso essa situação ocorra, o TLR deve permitir a alimentação desse dado e deve estar mapeado para alimentar o LIS. Assim, idealmente, seria um campo obrigatoriamente avaliado, embora seu preenchimento seja opcional.

Definição da amostra (obrigatória)

Pode ser deixada como padrão (*default*) se o equipamento utilizar apenas um tipo de amostra. Caso o equipamento permita mudar o *default* (p.ex., de sangue capilar para sangue venoso), essa mudança deve ser refletida na integração com outros sistemas. Assim, esse campo deve ter seu mapeamento obrigatório entre os sistemas.

Teste solicitado (obrigatório)

O nome do teste ou um código que o identifique deve ser transmitido no LIS. Eventualmente, pode até mesmo ser reconhecido ou gerado pelo DM e pelo LIS com base na identificação do equipamento. O nome do teste deve ter um qualificador que indique o método ou o instrumento utilizado. O nome do teste deve acompanhar o resultado do paciente do equipamento ao DM e depois ao LIS. No caso de testes com múltiplas variáveis (p.ex., gases sanguíneos), essas variáveis (ou subexames) também devem estar claramente identificadas e mapeadas. Recomenda-se utilizar nomes e códigos de exame diferentes para o teste executado no laboratório e em sistemas de TLR.

Resultado do teste (obrigatório)

Os resultados do exame são determinados pelo equipamento e podem ser qualitativos (p.ex., positivo/negativo) ou quantitativos (p.ex., valor numérico), podendo ser, em algumas situações, numéricos mas com valores textuais, caso seja fora da linearidade do equipamento (p.ex., com mensagens tipo HI/LOW). É importante que o tipo do campo de resultados no DM e no LIS possa receber todos os tipos de resultado gerados pelo equipamento. Os valores calculados devem ser tratados da mesma forma. O resultado deve ser acompanhado dos identificadores na sua transmissão para o LIS.

Unidades de resultado (obrigatórias)

O tipo de unidade é determinado pelo equipamento, e as unidades devem acompanhar o resultado dos pacientes. Nos casos de possível variação das unidades (p.ex., glicose em mg/dL ou mmol/L), o equipamento deve ser capaz de mostrar os resultados com as unidades apropriadas. A capacidade de alterar as unidades é desejável, mas é interessante que, por motivos de segurança, possam ser alteradas apenas por níveis autorizados de acesso. No caso de resultados qualitativos, as unidades podem não ser aplicáveis.

Data e hora da análise (obrigatórias)

Estas informações são automaticamente geradas pelo equipamento no momento da análise e devem acompanhar o resultado do paciente.

Identificação do operador (obrigatória)

Cada operador certificado deve ter um identificador único que seja reconhecido pelo equipamento. Devem-se evitar identificadores gerais por área (p.ex., 2º andar), pois o intuito é ter rastreabilidade do operador.

Identificação do equipamento (obrigatória)

Cada equipamento deve ter uma identificação única, de modo a permitir a detecção de travamentos e facilitar a gestão de equipamentos, o controle de qualidade e a rastreabilidade do teste.

Mensagens de erro e de ação (obrigatórias)

Trata-se de informações que devem incluir qualquer ação tomada em consequência a um resultado do teste; por exemplo, se o teste foi repetido, se uma confirmação no laboratório central foi solicitada e se o resultado foi reportado à pessoa apropriada.

Dados demográficos do paciente (opcionais)

Informações como idade e sexo constam, geralmente, no LIS/HIS e não no equipamento. Seriam apenas necessárias na situação de inserir no prontuário do paciente o resultado impresso do equipamento.

Diagnóstico clínico (opcional)

A informação de diagnóstico ou condições clínicas (p.ex., *logical observation identifiers names and codes* [LOINC], Classificação Internacional de Doenças [CID]) pode complementar o resultado e ser inserida no laudo.

Motivo clínico para o teste (opcional)

Esta informação pode ser um comentário predefinido que indique a razão de solicitação do teste, se é parte de um protocolo (p.ex., controle glicêmico rígido) ou se há alguma suspeita clínica (p.ex., sintomas de hipoglicemia). Quando presentes, esses campos podem auxiliar muito na interpretação evolutiva dos resultados, facilitando o registro de dados estruturados no prontuário clínico.

Valores de referência (opcionais)

Estão, geralmente, inseridos no LIS e são adicionados ao resultado quando da sua integração. Sua importância no TLR está restrita aos casos do resultado impresso diretamente pelo equipamento a ser inserido no laudo. Nesse caso, deve-se garantir que os valores de referência presentes no LIS sejam idênticos aos de todos os equipamentos de TLR e que uma mudança de valores de referência deve gerar alterações de forma sistêmica.

Comentários específicos (opcionais)

Esse campo é útil para inserir mensagens como "paciente em jejum por 'x' horas", que podem ser baseadas em uma lista de códigos ou serem textuais.

Lista de operadores certificados (opcional)

Normalmente, a lista reside no DM e nele é monitorada e atualizada. Entretanto, para o melhor uso, o equipamento deve ser capaz de identificar se um operador certificado ou não está realizando o teste, de modo que é desejável que essa informação seja disponível.

Número do lote e validade dos reativos (opcionais)

Trata-se de informações normalmente disponíveis no equipamento e no DM, mas sua transmissão ao LIS pode melhorar e facilitar a rastreabilidade de resultados.

Controle da qualidade (opcional)

Os dados de CQ devem estar disponíveis para monitoramento regular e avaliação do desempenho do sistema. É desejável, entretanto, que esses dados sejam prontamente transferidos de forma acurada para o DM e outros sistemas, por meio de arquivo padronizado (alguns laboratórios optam por usar esses dados no LIS ou em sistema centralizado de CQ). Os dados devem incluir, quando apropriado, pelo menos o resultado do CQ, se foi considerado aceitável para execução de testes de pacientes (*pass* ou *fail)*, e os limites definidos para aceitação do CQ (média ± 2 DP ou de acordo com outro critério).

Garantia da qualidade da transferência de informações (opcional)

É desejável que existam algoritmos de verificação nos protocolos de transferência de dados, de modo a garantir que ocorreu a transferência completa de dados (com gravação da data/hora da transferência e confirmação do sucesso da transferência), confirmação de vinculação do resultado ao paciente correto (para evitar, entre outras situações, o uso de identificadores inválidos de pacientes, gerando um registro de erros), validação de *timestamps* (garantindo que data/hora estejam compatíveis entre os sistemas, evitando, por exemplo, que um equipamento grave um dado errado de hora no LIS – especialmente importante para o horário de verão não alterado). Vale notar que, além da definição de quais informações devem estar disponíveis para transferência, também seria interessante transferir informação de ações que podem ser ou

foram tomadas pelo sistema, por exemplo, se um operador inválido foi bloqueado, se o sistema foi bloqueado por uma falha interna ou problema de CQ.

PRÓXIMOS PASSOS DA GESTÃO DE TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Espera-se a crescente facilidade em gerenciar o cenário de uma miríade de equipamentos de TLR, seu controle de qualidade e a gestão dos equipamentos e em ter a transferência de resultados para o LIS/HIS de forma automática e eficaz de uma quantidade crescente de equipamentos. À medida que os padrões de conectividade ficam mais claros e estáveis e os custos de tecnologia caem, mais fornecedores devem adotar os padrões de conectividade aqui descritos. Certamente, a adoção de gestão da TI diminuirá erros e melhorará a documentação dos processos do laboratório. O estudo de Gregory et al. comprova essa afirmação, evidenciando que a melhoria dos equipamentos e dos sistemas de POCT fez com que de 2010 para 2011 o número de locais sem não conformidades no POCT passasse de 8% para 18%, com menor número de ocorrências por local. Entretanto, ainda há muito a ser melhorado. Na Dinamarca, a adoção de boas práticas de controle de qualidade em POCT por clínicas de medicina interna melhorou expressivamente com o uso de alertas eletrônicos computadorizados.

No Brasil, a adoção de padrões de conectividade deve também ser estimulada pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e por outras sociedades profissionais da área e órgãos regulatórios. Infelizmente, até o momento, uma minoria de LIS/HIS disponíveis no Brasil é completamente aderente a padrões de TI amplamente utilizados no exterior, como HL-7, LOINC, SNOMED. Espera-se que a conscientização dos profissionais envolvidos na escolha de fornecedores de TI em saúde gere a pressão necessária para essa mudança, que certamente beneficiará os laboratórios e, principalmente, os pacientes.

A existência de algoritmos de avaliação de CQ, documentando e alertando sobre *outliers* e tendências, que auxiliem os operadores a corrigir erros de maneira eficiente, é outro aspecto que deve receber atenção. *Data mining* de competências dos operadores individualmente em relação ao grupo de operadores da instituição e de outras instituições e o registro centralizado das informações de competências dos operadores também seriam muito interessantes para as maiores instituições.

Além disso, espera-se que a boa gestão de TI permita maior integração de resultados com os dados clínicos, resultando em desfechos médicos melhores.

A utilização de algoritmos de ação médica, com notificação automatizada de resultados em determinadas faixas, e até mesmo com notificação escalonada caso uma ação não tenha sido tomada, é o próximo passo para melhores resultados clínicos (p.ex., glicemia abaixo de 40 mg/dL → sistema envia SMS para médico → caso não prescreva glicose em "x" minutos no HIS/EMR → SMS notifica o chefe do plantão). Sistemas de CTRM (*Critical Tests Results Management*) podem ser extremamente úteis nesse sentido.

Os benefícios da boa gestão de TI, especialmente em ambientes com grande número de equipamentos, são enormes para todos os envolvidos, mas especialmente para os pacientes. Deve-se intensificar a atenção para esse tema, aproximando as equipes do laboratório (gestor de TLR) e das diversas áreas do hospital (usuários de TLR) da equipe de TI e facilitando o trabalho em conjunto, que é essencial para se obter os resultados esperados.

BIBLIOGRAFIA

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Implementation guide of POCT01 for health care providers; approved guideline. CLSI document POCT02-A. Wayne: CLSI, 2008.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Point-of-care in vitro diagnostic (IVD) testing; approved guideline. 2. ed. CLSI document POCT4-A2. Wayne: CLSI, 2006.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality management: approaches to reducing errors at the point of care; approved guideline. CLSI document POCT07-P. Wayne: CLSI, 2010.
4. Nichols JH. Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: evidence-based practice for point-of-care testing. Clin Chim Acta. 2007;(1-2):14-28.
5. Washington State Department of Health. Washington State Clinical Laboratory Advisory Council. Point-of-care testing guidelines; 2009.
6. Gregory K, Tse JY, Wu R, Lewandrowski K. Implementation of an expanded point-of-care testing (POCT) site inspection checklist in a large academic medical center: implications for the management of a POCT program. Clin Chim Acta. 2012;414:27-33.
7. Kousgaard MB, Siersma V, Reventlow S, Ertmann R, Felding P, Waldorff FB. The effectiveness of computer reminders for improving quality assessment for point-of-care testing in general practice – a randomized controlled trial. Implement Sci. 2013;8:47.

7. Teste laboratorial remoto – regulação, acreditação e segurança do paciente

INTRODUÇÃO

Os serviços dedicados à assistência à saúde têm sofrido crescentes pressões por conta do contínuo aumento de custos e da expectativa da sociedade. A partir da década de 1960, com o aumento da complexidade dos exames laboratoriais, houve necessidade de transferência de sua realização para laboratórios centrais, por serem mais estruturados, de maneira a garantir que os requisitos técnicos necessários para assegurar que a qualidade dos processos analíticos seria contemplada nesse ambiente. Atualmente, outras pressões têm contribuído para mudanças na maneira como a assistência é oferecida, particularmente pela introdução de procedimentos de curta duração e pela busca de alternativas à internação hospitalar. Os testes laboratoriais remotos (TLR), ou *point-of-care testing* (POCT) na língua inglesa, podem ser definidos como quaisquer testes laboratoriais realizados fora do laboratório central e próximo ao paciente.

Os TLR trazem consigo a expectativa de melhorar a eficiência e a velocidade dos processos de assistência à saúde, relacionados à informação laboratorial, como o diagnóstico, o monitoramento terapêutico e a identificação de fatores de risco, de forma a contribuir para a obtenção de melhoria dos resultados da assistência, como a redução do tempo de permanência do paciente nos serviços de emergência. Contudo, assegurar a qualidade dos resultados obtidos por meio de TLR, em conformidade com os requisitos regulatórios, tem significado um desafio para muitas instituições de saúde. Em alguns países, os TLR são realizados pela própria equipe assistencial (médicos e enfermeiros). Ocorre que a maioria dos profissionais da saúde possui pouco ou nenhum

treinamento sobre a qualidade necessária às práticas laboratoriais. Em algumas instituições, a solução adotada foi a implantação de laboratórios satélites, localizados próximos aos locais de acolhimento e internação de pacientes graves – salas de emergência e unidades de terapia intensiva (UTI) –, com a finalidade de proporcionar suporte laboratorial específico para essas situações. Esses laboratórios possuem equipamentos não necessariamente do tipo TLR e são operados por pessoal técnico especializado. Em que pese o maior custo de implantação desse tipo de solução, o desempenho técnico e a confiabilidade, aliados à velocidade de acesso aos resultados, são apresentados como argumentos para a realização desses investimentos, em lugar da instalação de um programa de uso de TLR, especialmente em hospitais de referência e para situações clínicas de alto risco.

Da mesma forma que o resultado rápido é uma característica essencial do TLR, há outra característica peculiar a esse tipo de teste que precisa ser continuamente desmistificada: a sua proverbial simplicidade. Existe o mito de que o TLR é tão simples de ser executado que não necessita de validação, controle da qualidade ou treinamento extenso. É verdade que a operação de um analisador de TLR, bem como sua metodologia analítica, são desenvolvidas para que seja mais simples do que uma tecnologia convencional de laboratório clínico. Contudo, o TLR continua sendo um teste laboratorial, com isso está sujeito às mesmas variáveis que atuam sobre qualquer outro teste laboratorial, sejam elas pré-analíticas, analíticas ou pós-analíticas. Erros ocorridos em qualquer parte do processo do TLR podem impactar diretamente a sua qualidade e colocar em risco a segurança do paciente. Novamente, a ideia simplista de que "TLR é à prova de erros" ou "qualquer um pode realizá-lo" não se aplica ao seu uso seguro e não é a visão das entidades científicas mundiais. Se, por um lado, os TLR podem ser realizados à beira do leito hospitalar, ou próximos ao paciente, reduzindo o potencial de alguns obstáculos, como o tempo de transporte e a demora da disponibilização de resultados, por outro lado, representam desafios à garantia da qualidade do procedimento, já que estão sujeitos a diferentes cenários e a variações importantes na qualificação dos operadores. Dessa forma, a publicação da RDC n. 302 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2005, incluindo requisitos relacionados aos TLR sob a responsabilidade do laboratório clínico, justifica-se plenamente, já que a rápida disponibilização do resultado, possibilitando a intervenção clínica imediata, pode, ao contrário, contribuir com a redução das barreiras tradicionais contra os erros laboratoriais.

Aqui, surge o ponto crucial para o sucesso da implantação de um programa de TLR: para se garantir sua qualidade, sua utilização correta e segura, os benefícios para o paciente, para o médico e para as instituições que o utilizam, bem como sua viabilidade financeira, ela tem de ser muito bem planejada, controlada e gerenciada, e a legislação aplicável deve levar em consideração os princípios sanitários mais elevados, ou seja, os de redução do risco e da proteção ao paciente, acima de todas as coisas.

É importante que seja dada atenção à forma de introdução dessa tecnologia, sobretudo no ambiente hospitalar, de forma a assegurar que esteja vinculada a um laboratório clínico, sob a supervisão de um responsável técnico legalmente habilitado com autoridade para intervir nos processos relacionados aos TLR, de forma a garantir que os profissionais envolvidos sejam devidamente treinados com esclarecimentos sobre conceitos, teoria e prática das aplicações e da repercussão clínica dos testes realizados. Foi esse um dos objetivos essenciais do acolhimento, pela Anvisa, da RDC n.302/2005, da regulamentação do uso de TLR no Brasil.

ASPECTOS LEGAIS

Nos Estados Unidos, a lei Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA'88) introduziu o conceito de complexidade dos sistemas analíticos, classificando os testes laboratoriais como *waived* (baixa complexidade, dispensados de vários requisitos de garantia da qualidade) ou *non-waived*, subclassificados em moderada ou alta complexidades. TLR, originalmente desenvolvidos para apresentarem apenas baixa complexidade, atualmente podem ser encontrados em todas as categorias. Essa classificação, que não é adotada oficialmente no Brasil, auxilia o planejamento das estratégias de validação e de garantia da qualidade desses testes e também a consulta da extensa literatura norte-americana sobre o tema.

A cada nível de complexidade de teste correspondem distintas responsabilidades do diretor do laboratório. Quando a CLIA'88 foi inicialmente regulamentada, em 1993, cerca de 67 mil laboratórios executavam esses testes. Em 2006, o número havia quase dobrado (117.418 laboratórios). Em 2007, dos cerca de 198.232 laboratórios registrados no país, 156.232 (cerca de 3/4 dos laboratórios) não estavam sujeitos aos requisitos mínimos da norma CLIA. Isso se deve, basicamente, ao grande número de laboratórios tipo *office practice*, vinculados diretamente às clínicas e aos consultórios médicos, uma forma de

organização dos cuidados à saúde bastante distinta da brasileira e sujeita a uma regulamentação específica. A lei CLIA'88 foi novamente regulamentada em 2003. Houve críticas ao sistema de classificação CLIA, uma vez que a regulamentação aplicável aos testes tipo *waived* é menos rigorosa e, geralmente, recomenda apenas que as instruções dos fabricantes sejam respeitadas. Atualmente, existem cerca de cem analitos que podem ser dosados por meio de mais de mil metodologias diferentes, como TLR.

Recentemente, em 2014, o US Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) implementou novos protocolos de interpretação da legislação contida nos CLIA, incorporando princípios de gerenciamento de riscos e oferecendo aos laboratórios duas opções de controle da qualidade: 1) utilizar dois níveis de controle da qualidade líquido por dia; ou 2) desenvolver um plano de controle da qualidade individualizado (*individualized quality control plan* – IQCP), para reduzir a frequência do uso do controle de qualidade líquido, respeitadas as orientações dos fabricantes, mas de maneira a manter a utilização do controle da qualidade líquido com alguma frequência. Esta última opção visa a propiciar economia, considerando-se que poderá ser aplicada ao uso de vários dispositivos, para um mesmo lote. Alguns autores, especialmente Westgard, são críticos em relação a essa sistemática de controle da qualidade dos TLR, denominada *equivalent quality control* (EQC), e formulam questionamentos pertinentes relativos à sua capacidade de detecção e prevenção de erros.

Ao ser elaborada a primeira versão do presente posicionamento, em 2004, não havia ainda no Brasil nenhuma legislação específica para TLR. Contudo, ao mesmo tempo em que a Comissão da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) estudava a questão, a Anvisa reunia um grupo de trabalho para a elaboração do que viria a ser a RDC n. 302/2005, que trata do regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios clínicos. Especialistas da SBPC/ML que atuaram no grupo de trabalho da Anvisa contribuíram para que a RDC n. 302/2005 contivesse o primeiro marco legal para os TLR no Brasil, em harmonia com o pensamento global sobre a necessidade de uma gestão devidamente habilitada para a implantação e o uso dos TLR (Quadro 1).

QUADRO 1 Requisitos para a utilização do TLR, segundo RDC n. 302/2005 da Anvisa

Resolução – RDC/Anvisa n. 302, de 13 de outubro de 2005 **Processos operacionais**
6.2.13 A execução dos testes laboratoriais remotos – TLR (*point-of-care testing*) – e de testes rápidos deve estar vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar
6.2.14 O responsável técnico pelo laboratório clínico é responsável por todos os TLR realizados dentro da instituição, ou em qualquer local, incluindo, entre outros, atendimentos em hospital-dia, domicílios e coleta laboratorial em unidade móvel
6.2.15 A relação dos TLR que o laboratório clínico executa deve estar disponível para a autoridade sanitária local
6.2.15.1 O laboratório clínico deve disponibilizar nos locais de realização de TLR procedimentos documentados, oferecendo orientações sobre suas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, incluindo: a) sistemática de registro e liberação de resultados provisórios b) procedimento para resultados potencialmente críticos c) sistemática de revisão de resultados e liberação de laudos por profissional habilitado
6.2.15.2 A realização de TLR e dos testes rápidos está condicionada à emissão de laudos que determinem suas limitações diagnósticas e demais indicações estabelecidas no item 6.3
6.2.15.3 O laboratório clínico deve manter registros dos controles da qualidade, bem como procedimentos para sua realização
6.2.15.4 O laboratório clínico deve promover e manter registros de seu processo de educação permanente para os usuários dos equipamentos de TLR

Desde então, considera-se que os marcos legais apropriados à especificidade dessa tecnologia pouco avançaram, especialmente nas instâncias que regulamentam o financiamento da assistência à saúde – Sistema Único de Saúde (SUS) e Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Em razão do maior custo final do teste unitário do TLR para os laboratórios, era de se esperar o reconhecimento da necessidade de diferenciação da sua remuneração, em relação aos testes clássicos. Isso não ocorreu e impacta negativamente na implantação dessa tecnologia no país, principalmente na esfera privada. Ao receberem remuneração para TLR idêntica à remuneração praticada para testes clássicos, apesar de legalmente serem responsáveis por todas as complexas etapas do teste, os laboratórios clínicos no Brasil não encontram estímulo para

sua implantação, uma vez que testes mais onerosos e de gerenciamento mais complexo seriam remunerados nas mesmas bases dos testes que o laboratório já disponibiliza em sua rotina. Dessa forma, instituições de saúde que poderiam se beneficiar com uso dos TLR, inclusive com redução do custo global do processo assistencial, não conseguem acordos comerciais mutuamente benéficos com os laboratórios. Essa talvez seja, atualmente, a maior barreira ao desenvolvimento dos TLR no Brasil.

Posteriormente, a Anvisa publicou a RDC n. 7, de 24 de fevereiro de 2010, a qual "dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências". Segundo seu art. 28: "a realização de testes laboratoriais remotos (TLR) nas dependências da UTI está condicionada ao cumprimento das disposições da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC n. 302, de 13 de outubro de 2005".

Em 2014, ainda a Anvisa, por meio de sua Gerência de Regulação e Controle Sanitário, publicou Nota Técnica com esclarecimentos sobre a RDC n. 302/2005, de forma a uniformizar a sua interpretação tanto para os laboratórios clínicos (setor regulado) como para agentes das vigilâncias sanitárias. No que diz respeito aos TLR, consta o que segue:

"**5**. O item 6.2.13 estabelece que a execução dos testes laboratoriais remotos – TLR/POCT – e de testes rápidos deve estar vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar. A norma não define em qual local tais testes podem ser executados, entretanto, independente do local, os TLR devem estar submetidos às mesmas diretrizes descritas para o funcionamento de laboratórios clínicos, incluindo-se responsabilidade técnica, garantia da qualidade, regulamentações técnicas, programa de treinamento e certificação dos recursos humanos, registros das atividades, rastreabilidade dos processos, gestão de resíduos, cuidados de biossegurança. Conforme o item 5.1.4 da RDC/Anvisa n. 302/2005, 'a direção e o responsável técnico do laboratório clínico têm a responsabilidade de planejar, implantar e garantir a qualidade dos processos', desta forma a qualidade da execução de TLR é compartilhada entre o responsável técnico e a direção do serviço.
6. O serviço de saúde deve disponibilizar a relação de todos os TRL realizados por ele, bem como os procedimentos documentados, contemplando as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica. Os procedimentos e resultados do controle de qualidade destes testes devem estar devidamente registrados. A sistemática de registro e liberação de resultados provisórios relacionados

ao TLR, o procedimento para resultados potencialmente críticos e a sistemática de revisão de resultados e liberação de laudos por profissional habilitado são temas obrigatórios nestes procedimentos, mas não excluem outros pontos que possam complementar e auxiliar a compreensão do teste pelos seus executores e pelo paciente. A realização de TRL está condicionada à emissão de um laudo que deixe claro suas limitações diagnósticas e demais indicações estabelecidas na etapa pós-analítica, que serão confirmados em teste laboratorial a ser realizado no serviço de saúde."

Outra legislação que merece comentários e que pode assinalar um marco temporal de impacto sobre a RDC n. 302/2005 é a publicação da Resolução n. 499, de 17 de dezembro de 2008, pelo Conselho Federal de Farmácia, que "dispõe sobre a prestação de serviços farmacêuticos, em farmácias e drogarias, e dá outras providências". No capítulo I, Condições Gerais, art. 1º, estabelece-se que "somente o farmacêutico inscrito no Conselho Regional de Farmácia de sua jurisdição poderá prestar serviços farmacêuticos, em farmácias e drogarias" e especifica sua habilitação para: "II – determinação quantitativa do teor sanguíneo de glicose, colesterol total e triglicérides, mediante coleta de amostras de sangue por punção capilar, utilizando-se de medidor portátil".

Após sua publicação, houve forte reação por parte dos profissionais atuantes em laboratórios clínicos contra essa autorização para atuação laboratorial às farmácias e às drogarias, uma vez que ela contradiz frontalmente o espírito da RDC n. 302/2005. Por meio de carta aberta endereçada à presidência da Anvisa, datada de 25 de março de 2009, a SBPC/ML posicionou-se contra a medida. No texto, a SBPC/ML argumentou fundamentalmente que haveria risco sanitário à população, que a resolução contrariava o disposto explicitamente na RDC n. 302/2005, que ressalta expressamente que o TLR deve ser supervisionado "por qualquer serviço que realize atividade laboratorial", como se infere nas regras do item 6, que trata da fase analítica. A Resolução n. 499 foi, então, reformada pela Resolução n. 505, de 23 de junho de 2009, a qual "revoga os artigos 2º, 34° e dá nova redação aos artigos 1º, 10° e 11°, parágrafo único, bem como ao Capítulo III e aos Anexos I e II da Resolução n. 499/08 do Conselho Federal de Farmácia". Além da repercussão nacional, a posição assumida pela SBPC/ML foi referendada pela Associação Latino Americana de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (ALAPAC/ML), em Assembleia Ordinária realizada em Havana, Cuba, durante o Congresso Latino Americano de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, em março de 2009.

Sobre o mesmo tema, veio a Lei Federal n. 13.021, de 8 de agosto de 2014, que dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas e menciona, no capítulo I, Disposições Preliminares:

"Art. 2° Entende-se por assistência farmacêutica o conjunto de ações e de serviços que visem a assegurar a assistência terapêutica integral e a promoção, a proteção e a recuperação da saúde nos estabelecimentos públicos e privados que desempenhem atividades farmacêuticas, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao seu acesso e ao seu uso racional.
Art. 3° Farmácia é uma unidade de prestação de serviços destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva, na qual se processe a manipulação e/ou dispensação de medicamentos magistrais, oficinais, farmacopeicos ou industrializados, cosméticos, insumos farmacêuticos, produtos farmacêuticos e correlatos.
Art. 6° - IV : '[...] a farmácia deve contar com equipamentos e acessórios que satisfaçam aos requisitos técnicos estabelecidos pela vigilância sanitária' e em seu art. 7°: 'poderão as farmácias de qualquer natureza dispor, para atendimento imediato à população, de medicamentos, vacinas e soros que atendam o perfil epidemiológico de sua região demográfica.' "

Considera-se que a existência, no Brasil, de uma cultura de tolerância ao autodiagnóstico e à automedicação, até mesmo por falta de acesso aos recursos adequados, deveria ser desestimulada, não acolhida pelas autoridades. Acredita-se que estabelecimentos que não possuem alvará sanitário e responsabilidade técnica para atuação na área laboratorial (como distribuidores, farmácias e *drugstores*) devam ser distintamente reconhecidos somente como revendedores comerciais, mas com impedimento de execução de testes laboratoriais, destacando-se o fato incontestável de que os TLR são um segmento de prestação de serviços em medicina diagnóstica laboratorial, primariamente para uso hospitalar, e devem estar sujeitos a todas as leis e normas técnicas que regem essa atividade, para segurança dos pacientes. O papel desses estabelecimentos deveria ser restrito ao fornecimento de insumos e de apoio apenas a testes para uso individual e doméstico, para os quais deveria a Anvisa constituir regulamento sanitário específico.

Adicionalmente, os fornecedores de equipamentos devem ser responsabilizados com relação ao registro adequado junto ao órgão regulamentador (Anvisa), disponibilizar assistência técnica especializada e suporte ao usuário e garantir disponibilidade contínua de insumos.

Durante a fase de finalização deste capítulo, tomou-se conhecimento de que a Anvisa havia iniciado, em 14 de maio de 2014, a revisão da RDC n. 206/2006, que trata de registro, cadastro, cancelamento, alteração e revalidação de produtos para diagnóstico *in vitro*, agrupamentos em família e produtos para autoteste, por meio da Consulta Pública n. 23, de 13 de maio de 2014. Os produtos para diagnósticos *in vitro* são, até a data de redação deste capítulo, regulados conforme previsto na RDC Anvisa n. 206/2006, a qual entrou em vigência em 2007. O planejamento estratégico da Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde da Anvisa identificou a necessidade de atualização dos seus regulamentos de forma que os esforços regulatórios fossem direcionados aos produtos que apresentam maior risco aos usuários, aos pacientes e à saúde pública. Diversos fatores teriam contribuído para a decisão de revisão da RDC n. 206/2006, incluindo a nova classificação de risco dos produtos diagnósticos de uso *in vitro*, determinada pela RDC n. 61/2011 e a necessidade de atualizar os critérios de agrupamento de produtos em família e de regulamentação de produtos autoteste – aqueles direcionados a usuários leigos. Adicionalmente, "a participação e contribuição da Anvisa no International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) exige da Agência atualização em seus regulamentos de forma que os países envolvidos estejam cada vez mais próximos da harmonização de requisitos regulatórios, fortalecendo o controle sanitário de dispositivos médicos internacionalmente".

A nova RDC define, assim, "produto para autoteste: produto destinado a teste a ser realizado por leigos, profissionais da área da saúde ou pelo laboratório clínico, permitindo o acompanhamento das condições de uma doença ou detecção de condições específicas, com a intenção de auxiliar o paciente, porém não conclusivo para o diagnóstico", sendo usuário leigo o "indivíduo sem treinamento técnico ou científico formal para uso do produto".

O que se observa é um potencial equívoco do legislador, uma vez que, por definição, os produtos para autoteste visam à utilização por leigos, o que é correto, mas podem não apresentar todas as características de projeto e desempenho analítico para uso adequado por profissionais da área da saúde ou pelo laboratório clínico. Dessa forma, o escopo dos sistemas classificados como autoteste poderia vir a ser ampliado indevidamente. Veja-se, por exemplo, a classificação similar norte-americana *home testing*. Todas as instituições dos Estados Unidos que realizam testes laboratoriais em amostras humanas são reguladas pela CLIA'88. Segundo esta lei, os testes *waived* (que poderiam ser considerados similares aos de baixo risco na legislação brasileira) incluem todos os sistemas liberados pela Food and

Drug Administration (FDA) para *home use* (autoteste) e alguns outros sistemas voltados para uso laboratorial (desde que atendam aos critérios para essa classificação segundo a CLIA/FDA).

Apesar de a lei CLIA requerer que testes *waived* sejam simples e apresentem baixo risco decorrente de resultados errôneos, isso, de forma alguma, significa que esses testes sejam isentos de erros, uma vez que os erros podem ocorrer em qualquer fase de um processo analítico, especialmente quando as instruções do fabricante não são adequadamente seguidas ou quando o pessoal que realiza os testes não tem familiaridade com todos os aspectos do sistema analítico. Alguns testes *waived* apresentam potencial para agravos importantes à saúde, principalmente se realizados incorretamente. Por exemplo, resultados de testes *waived* podem ser usados para ajuste de doses de medicamentos, caso da razão normatizada internacional (RNI) para pacientes em uso de anticoagulantes e da glicemia para diabéticos em uso de insulina. Em outro exemplo, resultados errôneos para sorologia para HIV também podem ter consequências impactantes. Para a redução dos riscos de resultados errôneos, os testes devem ser realizados por pessoal treinado e de acordo com os princípios das boas práticas de laboratório.

Ainda a nova RDC que substituirá a RDC n. 206/2006, ora em Consulta Pública (CP), também define TLR: "teste de laboratório, geralmente portátil, conduzido próximo ao local de cuidado ao paciente, inclusive em consultórios e locais fora da área técnica de um laboratório". Esta nova RDC assim classifica os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* (IVD), de acordo com as classes de risco:

- classe I – produtos (reagentes, controles e calibradores) que apresentam mínimo risco ao usuário, ao paciente e à saúde pública. Os produtos classe I estão sujeitos a cadastramento;
- classe II – produtos (reagentes, controles e calibradores) que apresentam médio risco ao usuário ou ao paciente e baixo risco à saúde pública. Os produtos classe II estão sujeitos a registro;
- classe III – produtos (reagentes, controles e calibradores) que apresentam alto risco ao usuário, ao paciente e/ou à saúde pública. Os produtos classe III estão sujeitos a registro;
- classe IIIa – produtos para autoteste, sujeitos a registro.

A classificação dos produtos para diagnóstico *in vitro* é baseada nos seguintes critérios:

- indicação de uso especificada pelo fabricante;
- conhecimento técnico, científico ou médico do usuário;
- importância da informação fornecida ao diagnóstico;
- relevância e impacto do resultado para o indivíduo e para a saúde pública;
- relevância epidemiológica.

São de classe III as determinações de gases e glicose no sangue em TLR. Outros produtos para diagnóstico *in vitro* destinados a TLR devem ser classificados independentemente, utilizando-se as regras de classificação previstas. Os produtos destinados a autoteste são classificados como classe III, exceto os destinados a autoteste em que o resultado não seja determinante de um estado clinicamente crítico, ou seja, gere resultados preliminares e requeiram acompanhamento com o teste laboratorial adequado, os quais pertencem à classe II. Ainda na CP em tela, não são passíveis de enquadramento como autoteste e, portanto, não podem ser fornecidos a usuários leigos os produtos que tenham as seguintes finalidades:

- testar amostras para a verificação da presença ou exposição a organismos patogênicos ou agentes transmissíveis, incluindo agentes que causem doenças infecciosas passíveis de notificação compulsória;
- realizar a tipagem sanguínea;
- realizar testes genéticos para determinar a presença ou prever a suscetibilidade a doença ou condição fisiológica;
- auxiliar no diagnóstico ou indicar a presença de doença, marcadores cardíacos ou tumorais, alérgenos ou condições com sérias implicações à saúde;
- indicar a presença de drogas ou seus metabólitos.

A mesma CP excetua, ainda, situações previstas em outras Resoluções da Diretoria Colegiada, tendo em vista políticas públicas e ações estratégicas formalmente instituídas pelo Ministério da Saúde e acordadas com a Anvisa.

Dessa forma, acredita-se que:

- a categoria para autoteste deve ser mantida e conter apenas testes de baixo risco, desenvolvidos de maneira amigável para exclusivo uso de leigos. Seu uso por profissionais de saúde e por laboratórios clínicos não necessita, é claro, ser vedado, desde que as boas práticas sejam possíveis de serem adotadas

(validação, calibração e rastreabilidade metrológica, controle interno, ensaio de proficiência, etc.), conforme estabelecido pela RDC n. 302/2005;

- os testes rápidos e os TLR podem ser realizados por meio de sistemas e instrumentos enquadrados em quaisquer categorias de risco. Desde que os princípios das boas práticas, muito bem descritas na RDC n. 302/2005 da Anvisa, sejam seguidos e até mesmo aprimorados continuamente, em suas futuras revisões. É importante ressalvar que a RDC n. 302/2005 não contém nenhum requisito referente ao uso de sistemas para autoteste por usuários leigos, os quais estão, evidentemente, fora do escopo de atuação dos laboratórios clínicos.

O Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da SBPC/ML continuará a acreditar seus laboratórios mediante os princípios já consagrados para a segurança dos pacientes, incluindo-se os TLR e os instrumentos e sistemas analíticos de quaisquer das classes definidas pela Anvisa, uma vez que a finalidade é garantir que as boas práticas de laboratório e a segurança do paciente sejam preservadas, quaisquer que sejam os testes laboratoriais usados, em quaisquer contextos.

CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE E ACREDITAÇÃO

O controle da qualidade é uma ferramenta que propicia a detecção e a prevenção de erros, principalmente dos erros decorrentes da variação inerente ao processo. Materiais líquidos de controle da qualidade prestam-se a detectar erros aleatórios e, em menor grau, erros sistemáticos, desde que eles afetem da mesma forma os materiais de controle e as amostras de pacientes. Assim, erros sistemáticos relacionados à degradação de reagentes e erros de calibração, diluição e pipetagem podem ser detectados por meio do controle interno e, de maneira mais específica, por meio de avaliação externa e ensaios de proficiência. Já os erros randômicos causados por má função do equipamento podem gerar aumento da variabilidade das medições, detectável por meio do coeficiente de variação (CV). Outros erros aleatórios podem afetar amostras individuais e ser causados por bolhas, coágulos, interferentes, hemólise, entre outros e, em geral, não são facilmente detectáveis, mesmo por meio de materiais líquidos de controle da qualidade.

Muitos dispositivos para TLR são constituídos por unidades únicas (*cartridges* ou cartuchos) de análise de amostras de controle e de amostras de pacientes. A análise bem-sucedida de amostras de controle da qualidade em

um dado dispositivo não garante que a próxima análise, realizada em outro dispositivo igual, terá o mesmo desempenho da unidade analítica já testada.

Alguns dispositivos trazem embarcado um sistema específico de verificação automática e eletrônica de algumas de suas funções, de maneira a, teoricamente, dispensar o uso diário de materiais líquidos de controle da qualidade para garantir o correto desempenho dos testes individuais. Apesar das vantagens prática e econômica desses mecanismos, considera-se que não substituem, completamente, o uso de controles líquidos diários, mas que apenas contribuem para a avaliação contínua da estabilidade do sistema analítico (ou de partes dele).

Em qualquer caso, deve-se considerar que os dispositivos fabricados diferem em projeto, tecnologia, função e uso, e as instruções dos fabricantes têm grande valor, principalmente no que se refere às limitações do sistema e devem ser a principal fonte de consulta no planejamento do programa de gestão de TLR.

A acreditação proporciona confiança ao usuário do serviço de saúde, com relação à qualidade e à confiabilidade do resultado reportado. Em geral, os programas de acreditação especificam requisitos para a organização e a gestão dos programas de TLR, incluindo os relacionados a seleção de equipamentos, treinamento dos operadores, validação, calibração e operação, controle da qualidade e avaliação externa da qualidade, reporte e documentação de resultados e considerações de saúde e segurança.

As deficiências encontradas durante auditorias do College of American Pathologists (CAP) mais citadas e relacionadas a impactos na fase analítica dos TLR incluem: falhas durante a realização do controle da qualidade analítica; falhas no atendimento às instruções do fabricante ou no cumprimento de protocolos/procedimentos; falhas na realização de treinamentos da equipe que opera os dispositivos de TLR; tomada de ações corretivas apropriadas, quando indicado; e registro dos resultados no prontuário dos pacientes. A documentação adequada de testes realizados manualmente e com leitura visual ainda representa um problema a ser solucionado, e alguns dispositivos de TLR não possuem salvaguardas significativas para prevenir erros.

O CAP é a entidade correspondente, nos Estados Unidos, à SBPC/ML e discorda parcialmente da posição oficial do governo americano relativa aos TLR, ou seja, os requisitos da lei CLIA'88. O CAP está permanentemente fazendo gestões para evitar a banalização da realização dos testes de laboratório sem a adequada garantia da sua qualidade, considerando que "nenhum teste é tão simples de se realizar que resultados errôneos não possam ocorrer". Vários

TLR são classificados pela CLIA como de moderada complexidade. Em geral, os requisitos para esses testes são a existência de manuais de procedimentos nos locais de uso, calibração ou verificação da calibração a cada 6 meses, pelo menos dois níveis diários de controle da qualidade documentados com ações corretivas adequadas e um programa documentado de capacitação do pessoal. No entanto, o CAP trata a maior parte dos TLR classificados como *waived* pela CLIA como equivalentes em risco aos testes de alta complexidade. Para esses testes, o CAP requer controle da qualidade em dois níveis por corrida analítica, verificação dos parâmetros de desempenho analítico (acurácia, precisão, faixa de trabalho, sensibilidade, especificidade, linearidade, verificação da calibração e do intervalo de referência), bem como documentação da competência do pessoal e dos resultados de testes e do controle da qualidade diários. Adicionalmente, o CAP exige ensaios de proficiência para todos os analitos. Controles eletrônicos (EQC) podem ser usados, desde que haja documentação cientificamente válida da sua aceitabilidade. À medida que evolui a tecnologia, novos procedimentos para garantia da qualidade podem ser necessários, tornando mandatória a contínua atualização dos requisitos de acreditação.

A Diretriz do National Academy of Clinical Biochemistry dos EUA (NACB-EUA), *Laboratory medicine practice guidelines - evidence-based practice for point-of-care testing,* considera que a garantia da qualidade em POCT deve incluir:

- correta identificação do paciente;
- seleção apropriada do exame;
- obtenção de amostra satisfatória;
- análise da amostra e registro imediato e correto de resultados;
- interpretação acurada (exata) do resultado;
- tomada de ação apropriada;
- documentação de todos os procedimentos;
- requisitos de controle de qualidade interno;
- correção de não conformidades;
- participação em avaliação externa da qualidade/ensaio de proficiência.

A Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) requer que os testes *waived* tenham controle da qualidade realizado diariamente e que haja ação corretiva documentada em caso de falha, rastreabilidade de um resultado a um equipamento e controle da qualidade específicos e capacitação formal de todos os operadores.

O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) disponibiliza, continuamente, publicações sobre análise, gerenciamento da qualidade e manual para uso do POCT por profissionais de saúde.

Na Inglaterra, o United Kingdom Accreditation Service (UKAS) já oferece acreditação específica em TLR. Segundo essa mesma instituição, o controle da qualidade interna deve ser utilizado para assegurar a correta utilização e o funcionamento do dispositivo de TLR, de modo a permitir liberação de resultados para gerenciamento da assistência aos pacientes. Os ensaios de proficiência são considerados mandatórios, embora os programas existentes não sejam tão abrangentes para fornecer cobertura para todos os testes disponíveis.

No Brasil, o PALC tem sido pioneiro na elaboração de requisitos referentes aos TLR, com base, inicialmente, na RDC n. 302/2005, os quais são periodicamente atualizados. A Norma PALC vem sendo harmonizada com a norma ISO 15189 desde a sua versão 2004. Os requisitos da versão 2013 da Norma PALC estão apresentados no Quadro 2.

Infelizmente, a adesão dos laboratórios clínicos brasileiros ao processo de acreditação voluntária ainda é insuficiente. Adicionalmente, de forma a aumentar a capacitação dos profissionais de laboratório para a implementação dos requisitos da Norma PALC, bem como para facilitar o processo de auditoria, foi elaborado um conjunto de requisitos específicos para TLR a ser utilizado em caráter educativo, o qual consta no Anexo deste capítulo (Tabelas 1 a 3).

QUADRO 2 Requisitos PALC para a gestão dos testes laboratoriais remotos

Item	Requisito	Evidência objetiva
10.1 Item atualizado	A execução dos Testes Laboratoriais Remotos — TLR (*point-of-care testing* – POCT), e de testes rápidos, deve estar vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar e a relação de TLR que o laboratório executa ou supervisiona deve estar disponível	Verificar a lista dos TLR disponibilizados pela instituição de saúde à qual o laboratório clínico presta serviços e verificar a vinculação dos TLR ao laboratório clínico

(continua)

QUADRO 2 Requisitos PALC para gestão dos testes laboratoriais remotos
(continuação)

Item	Requisito	Evidência objetiva
10.2	O laboratório clínico deve disponibilizar, nos locais de realização de TLR, procedimentos documentados, orientando com relação às fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, incluindo: a) sistemática de registro e liberação de resultados provisórios b) procedimento para resultados potencialmente críticos c) sistemática de revisão de resultados provisórios e liberação de laudos por profissional habilitado	Verificar os procedimentos documentados disponíveis nos locais de TLR
10.3	A realização de TLR e de testes rápidos deve ser acompanhada da emissão de laudos e de outros suportes à decisão médica, que informem sobre eventuais limitações e especificidades do método utilizado	Verificar laudos emitidos
10.4 Item atualizado	O controle da qualidade e a calibração devem ser realizados, no mínimo, de acordo com as instruções formais do fabricante e deve haver um procedimento documentado e registros dessas atividades	Verificar os procedimentos documentados disponíveis nos locais de TLR. Ver documento de orientações do fabricante em relação aos controles e calibrações e registros dos resultados
10.5	O laboratório clínico deve promover a educação continuada aos usuários de TLR e deve manter registros dessa atividade	Verificar programa e registro de treinamentos

GESTÃO DOS RISCOS E DA SEGURANÇA DO PACIENTE

A realização de procedimentos tradicionais de controle interno da qualidade, utilizados de rotina em laboratório central, tem se mostrado desafiadora quando se trata de TLR. Em alguns casos, o operador negligencia a realização do controle da qualidade ou falha na tomada de ações corretivas, quando resultados inadequados ou inaceitáveis são encontrados. Igualmente, ao contrário do que se observa quando os exames são realizados em um laboratório central, quando se trata de TLR, a maioria dos erros relatados ocorre na fase analítica. O'Kane et al. reportaram 65% de erros nessa fase, o que sugere que os erros relacionados à qualidade analítica nos TLR são consideravelmente mais numerosos do que os ocorridos no laboratório central. É importante considerar que os fatores pré-analíticos, relacionados à integridade da amostra (hemólise, icterícia, lipemia), podem permanecer não detectáveis nos sistemas analíticos dos TLR, os quais, muitas vezes, utilizam amostras de sangue total. Isso pode contribuir para a falsa baixa prevalência de erros pré-analíticos atribuídos aos TLR.

Segundo O'Kane et al., os erros observados na realização dos TLR raramente são relacionados a falhas nos instrumentos, bastante robustos, e sim a falhas ou inabilidade dos operadores em preparar ou manter esses instrumentos (p.ex., falta de esvaziamento dos compartimentos de resíduos). Para exames realizados manualmente, sem controle de qualidade automático, os erros mais frequentes ocorreram na análise dos controles interno e externo da qualidade.

O controle da qualidade para TLR que utilizam reagentes unitários de maior valor pode ser dispendioso, especialmente em cenários de demanda reduzida de testes. Por isso, muitos fabricantes modificaram seus dispositivos, para superar a dificuldade de o operador realizar e interpretar o controle da qualidade. Alguns dispositivos de uso hospitalar, como glicosímetros, requerem controle da qualidade com reagente líquido, semelhante a uma amostra, bloqueando o dispositivo caso os resultados não se apresentem dentro da faixa esperada. Outros dispositivos, como os de análise de gases sanguíneos e medidores de eletrólitos, funcionam com cartuchos completos para calibração, controle e análise e realizam automaticamente os procedimentos de controle necessários ao seu bom funcionamento, a cada teste. Vale lembrar que o controle da qualidade eletrônico, incorporado a alguns dispositivos, não garante que os reagentes estejam funcionando adequadamente, exigindo a realização periódica de verificação com controle da qualidade líquido com periodicidade adequada. TLR manuais, como fitas reagentes, geralmente necessitam de controle da qualidade líquido, para assegurar seu bom funcionamento, assim como os dispo-

sitivos para diagnóstico de gravidez em urina, que necessitam de realização de, pelo menos, um controle positivo.

Segundo Nichols e Plebani, mais de 3.200 incidentes relacionados a glicosímetros têm sido reportados à FDA, tendo ocasionado dezesseis mortes.

Em 2007, a Netherlands Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (NVKC) analisou relatórios de incidentes relacionados ao uso de glicosímetros em vários hospitais holandeses. A conclusão foi a de que, na maioria dos casos, o uso incorreto dos glicosímetros era a causa dos incidentes. Essa constatação enfatiza a necessidade de se respeitarem os requisitos de qualidade para uso dos TLR.

De Vries et al. avaliaram o uso de TLR por médicos generalistas, na Holanda, para investigar como eles gerenciavam aspectos relacionados à segurança do paciente. Os resultados demonstraram que não há a devida atenção para medidas de controle de qualidade, como avaliação da condição de armazenamento, realização de calibração e manutenção dos dispositivos. Além disso, poucos contatam fabricantes quando alguma falha ocorre. Concluíram que há riscos de erros que poderiam ser reduzidos pelo treinamento e pela introdução de procedimentos operacionais padronizados e medidas de controle de qualidade.

Apesar de estudos indicarem que, para exames realizados em laboratórios centrais, a maioria dos erros ocorre na fase pré-analítica, ou seja, antes de as amostras serem analisadas no laboratório, no caso dos TLR, os erros parecem ocorrer com maior frequência na fase analítica, exigindo cuidados especiais no planejamento e na capacitação de profissionais que conduzem as análises. Daí a importância de responsáveis técnicos de laboratório clínico atuarem no gerenciamento de riscos dessa fase, buscando medidas preventivas, de modo que resultados de exames com erros não cheguem aos médicos assistentes e atinjam os pacientes.

O gerenciamento de riscos é considerado um meio de reduzir erros durante a utilização de TLR. Pode ser definido como a aplicação sistemática de políticas, procedimentos e práticas às atividades de analisar, avaliar, controlar e monitorar riscos. Um risco corresponde à chance de ocorrência de dano e pode ser estimado pela combinação da probabilidade de ocorrência do dano e da sua gravidade.

Para a criação e a manutenção de um programa de gestão de TLR que assegure a confiabilidade nos resultados e preserve a segurança do paciente, alguns fatores têm sido ressaltados, como: planejamento para a qualidade; treinamento; estímulo e implantação de uma cultura de segurança do paciente;

padronização de instrumentos utilizados no mesmo hospital ou em outro cenário; monitoramento e melhoria contínua da qualidade; implementação de automação e de conectividade, sempre que possível. Os glicosímetros para uso hospitalar, que representam os dispositivos mais usados na categoria de TLR, têm evoluído em tecnologia, e seus modelos mais recentes já apresentam soluções relacionadas ao conceito de redução de erros ocasionados por fatores humanos e fatores ligados ao processo de realização do exame. Entre as melhorias, estão obrigatoriedade de identificação do operador e do paciente, verificação da correta manipulação da amostra, alertas para resultados considerados críticos, travamento do dispositivo em razão da não realização ou falhas no controle da qualidade analítica, transferência eletrônica de resultados ao prontuário do paciente (caso os critérios da qualidade tenham sido atendidos) e manutenção de registros sobre o desempenho do operador.

A exatidão e a precisão de um resultado obtido por TLR não podem ser asseguradas sem que haja um bem treinado e competente operador do dispositivo, cuja competência deve ser periodicamente avaliada. Um programa de treinamento bem-sucedido requer a utilização de procedimentos atualizados, de fácil entendimento, que incluam componentes como políticas e procedimentos institucionais, identificação do paciente, preparo do paciente, coleta da amostra, protocolo para casos de obtenção de valores considerados críticos, precauções contra infecções transmitidas pelo sangue e documentação dos resultados. A abordagem pessoa a pessoa ou face a face, sob a liderança de profissional experiente, é considerada um fator crítico para o sucesso dos treinamentos. Outros recursos têm sido utilizados com sucesso, como o ensino a distância. É importante destacar que o treinamento não pode ser considerado uma atividade realizada apenas uma única vez, devendo ter caráter continuado. Nos Estados Unidos, a CLIA estabelece que a avaliação da competência dos operadores deva ser realizada, no mínimo, uma vez ao ano, por meio de observação direta da realização do TLR, incluindo preparação do paciente, manipulação da amostra, processamento do exame, monitoramento dos registros e dos resultados reportados, revisão, quando aplicável, de resultados intermediários ou planilhas, registros de controle da qualidade, registros de ensaios de proficiência e registros de manutenção preventiva do dispositivo de TLR.

Segundo o documento ISO 22870:2006 (*point-of-care testing – Requirements for quality and competence*), os riscos para o paciente e para a instituição na qual os TLR são realizados podem ser gerenciados por meio de um sistema

de qualidade bem implementado. O documento traz requisitos específicos aplicáveis aos TLR e elaborados para serem aplicados juntamente com a ISO 15189. Ele recomenda que seja constituído um grupo de profissionais de saúde responsável pela governança e pela definição do escopo dos TLR a serem disponibilizados na organização de saúde. Cabe a esse grupo definir as necessidades clínicas do TLR, as implicações financeiras, a exequibilidade técnica e as condições de a organização atender às necessidades. O documento especifica a indicação de uma pessoa que atue como coordenador e seja responsável pela qualidade dos TLR.

A existência de um comitê multidisciplinar, com um coordenador na função de pessoa-chave, responsável pelas diretrizes de utilização e pela operação de TLR, tem sido considerada imprescindível. É recomendável que esse comitê tenha uma visão comum de bem servir às necessidades do paciente e de atendimento aos objetivos institucionais. Uma causa comum de fracasso de programas de TLR é a utilização subótima de padrões pelos médicos e a falha em instituir um responsável pelo processo que seja capaz de envolver todas as partes interessadas, inclusive a administração hospitalar, nas decisões de implementação das atividades relacionadas aos TLR.

A agência americana National Institutes of Health (NIH) aponta os erros mais importantes relacionados aos TLR e que podem impactar na segurança do paciente: início de terapia inadequada ou imprópria ou falha no reconhecimento do significado de um resultado de TLR e na necessária tomada de ação. Alguns autores recomendam, ainda, a elaboração de diretrizes (*guidelines*) que orientem os médicos a solicitarem os exames mais indicados, de forma oportuna, propiciando a correta utilização desse recurso e que sejam capazes de analisar criticamente o resultado.

A Norma PALC contempla, em sua versão mais recente, um capítulo dedicado à segurança do paciente; é recomendável que esses requisitos sejam amplamente aplicados ao programa de TLR da instituição (Quadro 3).

QUADRO 3 Norma PALC versão 2013

17	Gestão dos riscos e da segurança do paciente	
17.1	A Direção do laboratório, ou o responsável designado, deve atuar na gestão dos riscos e da segurança do paciente. As ações devem ser coordenadas e trabalhadas em cooperação com outros atores e serviços do sistema de assistência à saúde, nos quais o laboratório clínico esteja inserido. A Direção do laboratório, ou o responsável designado, deve instituir e disseminar aos colaboradores do laboratório clínico uma cultura voltada para o gerenciamento dos riscos e para a segurança dos pacientes, fundamentada em confiança mútua, transparência e busca da melhoria contínua	Incluir esse item na pauta para a entrevista com a Direção e nas entrevistas com os colaboradores-chave, como os gestores do sistema de qualidade e os responsáveis técnicos Verificar se o laboratório desenvolve políticas, documentos e ações voltados para a gestão dos riscos e para a segurança dos pacientes e se eles envolvem outros atores e serviços, como enfermagem, chefes de clínicas, administração, pessoal que realiza testes laboratoriais remotos, entre outros, quando aplicável. Essa verificação pode ser documental (manuais, procedimentos operacionais padrão – POP, atas) ou de quaisquer outros canais formais de comunicação (como campanhas educativas, Semana Interna de Prevenção de Acidentes do Trabalho – SIPAT, *intranet*, *internet*, entre outras) Verificar a existência de canais formais de comunicação da ocorrência de erros, acidentes e eventos adversos, incluindo a comunicação anônima
17.2	A Direção do laboratório, ou o responsável designado, deve definir e aprovar políticas, objetivos e metas da gestão dos riscos do laboratório clínico, incluindo os riscos relacionados à segurança dos pacientes. A política de gestão dos riscos deve:	Verificar o Manual de Qualidade e a documentação da Gestão dos Riscos. Analisar os registros e os indicadores referentes a acidentes, incidentes, erros e falhas, não conformidades, eventos adversos e eventos sentinela, análises clínicas e ações tomadas Verificar se a legislação aplicável está documentada de forma controlada e se está implementada

(continua)

QUADRO 3 Norma PALC versão 2013 *(continuação)*

17	Gestão dos riscos e da segurança do paciente	
17.2	integrar as responsabilidades da Direção e influir nos processos decisórios; ser integrada a todos os processos do laboratório; contribuir para eliminar ou minimizar os riscos; cumprir os requisitos legais e regulamentares	
17.3	O Sistema de Gestão da Qualidade do laboratório clínico deve propiciar: identificação, análise e avaliação dos perigos e riscos existentes, incluindo aqueles que impactam a segurança do paciente; monitoração da ocorrência de erros, falhas, eventos adversos e sentinela, acidentes e incidentes; definição de ações de contenção e minimização dos riscos; monitoração dos erros, falhas, acidentes e eventos adversos por meio dos indicadores; avaliação qualitativa ou quantitativa da efetividade da gestão dos riscos	Verificar a documentação de identificação e categorização dos riscos à segurança do paciente, por exemplo, por meio de Matrizes de Risco, Planos de Contingências, *Failure Reporting, Analysis and Corrective Action System* (FRACAS), *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA), etc. Verificar os registros de ações corretivas, incluindo análise de causa raiz e de ações preventivas relacionadas a erros, falhas e eventos adversos Verificar as análises críticas e as ações adotadas (prevenção, contenção, minimização, correção, etc.) Verificar documentação, registros e evidências da monitoração e do gerenciamento de indicadores relativos a acidentes e incidentes, erros e falhas, eventos adversos e sentinela e análises da efetividade da gestão dos riscos

(continua)

QUADRO 3 Norma PALC versão 2013 *(continuação)*

17	Gestão dos riscos e da segurança do paciente	
17.4	O Sistema de Gestão da Qualidade do laboratório clínico deve garantir detecção, comunicação e correção de erros. Quando apropriado, o laboratório clínico deve classificar as não conformidades ou erros (falhas, eventos potenciais, eventos adversos, *near miss*, eventos sentinela) detectados de acordo com: a fase do ciclo analítico (fase pré, pós ou analítica); a origem (interno ou externo ao laboratório); a responsabilidade pela sua ocorrência; o tipo de erro: potencial (latente) ou ativo; a possibilidade de minimização, redução ou prevenção; o impacto no cuidado ao paciente (nenhum atraso de diagnóstico/ tratamento; ocasionador de tratamento ou diagnóstico impróprio; dano transitório ou permanente; óbito)	Verificar documentação, registros e evidências referentes a detecção, identificação, comunicação e correção de erros Verificar documentação, registros e evidências referentes à classificação de não conformidades ou erros Verificar documentação, registros e evidências referentes a acidentes, incidentes, falhas e erros, eventos adversos (incluindo eventos do tipo *near miss*) e eventos sentinela e se incluem a análise do impacto para o paciente, a investigação causal e as ações preventivas e corretivas
17.5	A Direção do laboratório, ou o responsável designado, deve colaborar com a Vigilância Sanitária ao realizar o gerenciamento dos riscos inerentes às suas atividades aos serviços prestados	Verificar os planos para prevenção, redução e minimização de eventos adversos Verificar a documentação relativa ao processo de identificação, registro e notificação de queixas técnicas e eventos adversos, de acordo com as normas institucionais e legais e com os registros de notificação

(continua)

QUADRO 3 Norma PALC versão 2013 *(continuação)*

17	Gestão dos riscos e da segurança do paciente	
17.5	Para tanto, quando apropriado, o laboratório clínico deve buscar ativamente a identificação, a redução e a minimização da ocorrência dos eventos adversos relacionados a, no mínimo: procedimentos relacionados a todas as etapas dos processos laboratoriais; produtos para a saúde, incluindo equipamentos; saneantes; medicamentos e insumos farmacêuticos utilizados na realização de exames laboratoriais; uso de sangue e hemocomponentes; outros produtos submetidos a controle e fiscalização sanitária utilizados na unidade O laboratório clínico deve notificar queixas técnicas, eventos adversos e sentinela associados a produtos submetidos a controle e fiscalização sanitária, conforme determinado pelo órgão sanitário competente. As notificações também devem ser feitas à gerência dos riscos da instituição, quando aplicável, de acordo com as normas institucionais	Verificar os indicadores que se aplicam a eventos adversos Verificar se o laboratório está cadastrado ou participa do sistema Notivisa da Anvisa

(continua)

QUADRO 3 Norma PALC versão 2013 *(continuação)*

17	Gestão dos riscos e da segurança do paciente	
17.6 Item atualizado	Com relação à fase pré-analítica, o laboratório clínico deve garantir que: para fins de coleta ou recebimento de amostras, o laboratório utiliza dupla identificação prévia do paciente; em casos de coletas de amostras realizadas por terceiros (p.ex.: enfermagem hospitalar), o laboratório clínico deve orientar sobre o procedimento de identificação de amostras; os recipientes utilizados para acondicionar amostras colhidas ou recebidas de pacientes são identificados de maneira indelével na presença do paciente (ou de responsável capacitado) ou que a identificação previamente aposta seja conferida antes da coleta; há um programa de educação continuada com foco na higienização das mãos, em conformidade com os protocolos do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde, visando à redução dos riscos de infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IrAS), associadas aos cuidados à saúde; e que a equipe do laboratório atua em conformidade com o programa anteriormente referido;	Verificar o processo de identificação do paciente, incluindo o uso de identificação dupla que não inclua o uso do número de enfermaria/quarto do paciente Verificar o processo de identificação e de conferência da identificação das amostras e materiais no momento da coleta Verificar se o laboratório busca interação e cooperação com pacientes, integrantes da equipe multidisciplinar de saúde, no sentido de identificação do risco de queda dos pacientes, assumindo cuidados preventivos e respeitando orientações com vistas à redução do risco de lesão dos pacientes em decorrência de quedas Verificar se o laboratório realiza conferência e registros do medicamento, da dose, da via de administração, do lote e da validade (provas funcionais)

(continua)

QUADRO 3 Norma PALC versão 2013 *(continuação)*

17	Gestão dos riscos e da segurança do paciente	
17.6 Item atualizado	são identificados e reduzidos os riscos de quedas dos pacientes, tanto para os ambulatoriais como para os hospitalizados; há cuidados na administração de medicamentos necessários ou relacionados à realização de exames laboratoriais	
17.7	Com relação à fase analítica, o laboratório clínico deve garantir a correta identificação de todos os profissionais, insumos e equipamentos vinculados à realização de quaisquer de suas análises (dados brutos e controle de lotes), de maneira que garanta a sua rastreabilidade e permita a efetiva investigação de não conformidades, erros, falhas e eventos adversos e sua completa notificação	Verificar a documentação e os registros relativos à identificação dos profissionais, insumos e equipamentos vinculados à realização das análises Verificar a sistemática de identificação de equipamentos e de lotes de reagentes e sua vinculação às análises Verificar a política para uso de senhas e dados de rastreabilidade, mantidos no Sistema de Informação Laboratorial (SIL) ou de outras formas
17.8	Com relação à fase pós-analítica, o laboratório clínico deve estabelecer uma política formal e elaborar documentos que orientem a comunicação de resultados potencialmente críticos, preferencialmente ao médico ou ao corpo clínico. A definição dos critérios para os resultados potencialmente críticos deve ser realizada preferencialmente em colaboração com outros líderes da organização na qual o laboratório está inserido e com base na literatura	Verificar o(s) documento(s) em que se estabelecem os resultados potencialmente críticos e outros de comunicação obrigatória, com base na literatura. Verificar se os critérios definidos incluem efetivamente dados relacionados a ameaças à vida ou a condições diagnósticas que possam alterar significativamente a vida do paciente (p.ex.: neoplasias, infecção por HIV e outros agentes, anormalidades citogenéticas). Verificar se a sistemática de comunicação está efetivamente implantada e é adequadamente gerenciada

(continua)

QUADRO 3 Norma PALC versão 2013 *(continuação)*

17	**Gestão dos riscos e da segurança do paciente**	
17.9 Item atualizado	No procedimento referente à comunicação de resultados potencialmente críticos devem constar: a definição dos resultados considerados potencialmente críticos e a quem devem ser comunicados; a definição dos mecanismos de identificação dos resultados considerados potencialmente críticos, durante a fase analítica ou pós-analítica; a definição de quem está autorizado e é responsável pela comunicação e quem está autorizado a receber os resultados comunicados; a definição do tempo considerado aceitável entre a disponibilização/reporte do resultado e a efetiva comunicação (ou tentativa de comunicação); a definição de indicador(es) de efetividade da comunicação de resultados críticos	Verificar se o laboratório implementou procedimentos de gerenciamento de comunicação de resultados potencialmente críticos que permitam, inclusive, a avaliação da sua efetividade, por meio de indicadores
17.10 Novo item	A comunicação dos resultados críticos deve ser devidamente registrada, mesmo quando o contrato não for conseguido. Esses registros devem incluir: resultado potencialmente crítico; data e horário; responsável pela comunicação; pessoa notificada; ou impossibilidade de comunicação e motivo	Verificar os registros das comunicações dos resultados potencialmente críticos

Anexo – Norma Educativa PALC – TLR, 2004

TABELA 1 Glossário

Teste laboratorial remoto (TLR)	Teste de laboratório realizado em equipamentos situados, fisicamente, fora da área técnica central de um laboratório clínico, em geral em locais próximos ao paciente. Exemplos: dosagens de glicemia em pacientes diabéticos internados utilizando glicosímetros, gasometrias realizadas em blocos cirúrgicos e em unidades de tratamento intensivo, dosagens de marcadores cardíacos realizadas em unidades de urgência e emergência. Também chamados TLP (testes laboratoriais portáteis). Do inglês, *point-of-care testing* (POCT)
Programa de TLR	Documento que formaliza a estrutura para a realização de TLR sob responsabilidade do laboratório clínico, tanto de forma independente como de forma vinculada a outra organização, em todos os locais de atendimento ao paciente
Teste domiciliar	Teste realizado em sistemas ou equipamentos desenvolvidos e registrados junto à Anvisa para uso de leigos, em domicílio ou onde necessitem. Exemplos: automonitoração da glicemia realizada por pacientes diabéticos usando glicosímetros, teste de gravidez vendido em farmácia. Do inglês, *home testing*
Grupo operacional	Grupo constituído por profissionais de saúde com diferentes formações acadêmicas, com habilitação reconhecida na área laboratorial, devidamente treinado e certificado pelo coordenador para a realização de TLR

TABELA 2 Abreviaturas e siglas

TLR	Teste laboratorial remoto
MQ	Manual da qualidade
AC	Ação corretiva
CALC	Comissão de Acreditação de Laboratórios Clínicos
CAT	Comunicação de Acidente de Trabalho
EP	Ensaio de proficiência

(continua)

TABELA 2 Abreviaturas e siglas *(continuação)*

EPI	Equipamento de proteção individual
NC	Não conformidade
PALC	Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos
PCEQ	Programa de Controle Externo da Qualidade
PCIQ	Programa de Controle Interno da Qualidade
POP	Procedimento Operacional Padrão

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
1	**Organização geral**	
1.1	O laboratório clínico deve ter um profissional habilitado para a coordenação do programa de TLR	Verificar o documento da direção do laboratório que designa formalmente o coordenador de TLR. Verificar a habilitação profissional do coordenador de TLR
1.2	O programa de TLR deve conter um organograma que descreva a sua constituição e as respectivas responsabilidades: coordenação, comitê multidisciplinar (caso exista) e grupo operacional	Verificar o programa de TLR
2	**Manual da qualidade**	
2.1	O laboratório deve ter um manual da qualidade em que estejam definidas a estrutura do sistema da qualidade dos TLR, a estrutura da sua documentação e a formalização de responsabilidades	Ver manual de qualidade do TLR

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004
(continuação)

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
3	**Equipamentos e insumos**	
3.1	O laboratório deve ter um sistema documentado, definindo os equipamentos e os insumos de TLR	Ver documento de equipamentos
3.2	O laboratório precisa respeitar as orientações formais dos fabricantes para o uso dos equipamentos e insumos de TLR	Verificar a forma de garantia formal do uso dos equipamentos
3.3	O programa de TLR deve garantir a apropriada rotulação dos insumos, contendo, no mínimo, identificação, riscos potenciais (se aplicável), validade, lote e instruções de armazenamento	Verificar rótulos de insumos. Caso seja do próprio fabricante, verificar itens descritos. No caso de rótulos próprios, verificar etiquetas
3.4	O sistema de gestão de equipamentos deve incluir um sistema documentado de manutenção e limpeza dos equipamentos	Verificar o programa de manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos de TRL. Registro diário
3.5	O laboratório deve ter um sistema documentado do estado de calibração dos equipamentos usados nos processos analíticos em TLR	Verificar o programa de calibração e o estado de calibração dos equipamentos e dos instrumentos, verificação eletrônica. Ficha-vida dos equipamentos
3.6	A gestão de equipamentos deve incluir um sistema documentado de comparação entre equipamentos que realizem a mesma análise, ainda que esporadicamente, que defina a forma dessa comparação, sua periodicidade e os critérios de aceitabilidade para as diferenças encontradas	Verificar programa de comparabilidade entre equipamentos. Caso o laboratório faça uso de *software*, verificar registros

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004
(continuação)

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
3.7	Quando um equipamento apresentar defeito, deve ser retirado de uso e claramente segregado até que seja consertado e sua adequação aos requisitos especificados seja demonstrada por calibração, verificação ou teste O laboratório precisa avaliar criticamente o impacto do defeito do equipamento nas análises anteriores e tomar as ações corretivas adequadas	Verificar a forma de segregação e a reintrodução ao uso de equipamentos que passaram por manutenção corretiva. Verificar critérios de introdução de equipamentos substitutos na rotina
4	**Gestão da qualidade**	
4.1	O programa de TLR deve documentar as atividades de análise crítica do gerenciamento da qualidade pela direção do laboratório e registrar as ações corretivas para as falhas encontradas	O responsável técnico (RT) do laboratório ou pessoa por ele designada deve ter registros ou documentos que evidenciem essas atividades
4.2	O programa de TLR precisa definir análises estatísticas válidas para avaliação, no mínimo, de controle interno da qualidade, reclamações de clientes, não conformidades em amostras e e desempenho dos fornecedores. Deve também analisar criticamente os resultados e registrar essas análises	Verificar registros de análises estatísticas. Gráficos e relatórios

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004
(continuação)

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
4.3	O laboratório de TLR deve realizar e documentar auditorias internas, no mínimo a cada ano, para verificar a conformidade do sistema da qualidade com relação a essa norma, identificar oportunidades de melhoria e tomar ações corretivas e preventivas adequadas. Os resultados devem estar registrados e ser submetidos à análise crítica pelo coordenador de TLR e pela direção do laboratório	Verificar relatórios de auditorias e registros de não conformidades, ações corretivas e preventivas
4.4	O laboratório deve ter um sistema documentado para a qualificação e a avaliação periódica dos fornecedores de equipamentos e insumos de TLR	Verificar documento de avaliação de fornecedores
4.5	O programa de TLR deve disponibilizar um sistema de registro de não conformidades e reclamações de clientes para uso do pessoal do laboratório, que garanta a possibilidade de análise crítica das ações implementadas	Ficha de sugestões e reclamações de clientes. Relatório de análise crítica
4.6	O laboratório deve realizar análise de todas as não conformidades e as reclamações de clientes e médicos vinculadas a resultados de TLR, de forma a registrar e tratar potenciais ocorrências correlatas	

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004 *(continuação)*

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
5	**Documentação da qualidade**	
5.1	O sistema de documentação do laboratório deve garantir que os procedimentos críticos para o sistema da qualidade estejam atualizados e aprovados pelo coordenador de TLR. O sistema de documentação do laboratório deve garantir que os documentos contenham, no mínimo, o nome do laboratório, a identificação do documento e a versão. A integridade do documento deve estar garantida pelo registro do número da página e o número total de páginas, em todas as páginas, ou por um controle eletrônico	Verificar conteúdo, assinaturas e datas de revisão dos documentos
5.2	O sistema de documentação do laboratório deve garantir que as cópias existentes estejam aprovadas, controladas e disponíveis para os usuários e que as versões obsoletas sejam retiradas de circulação e mantidas em arquivo por pelo menos 5 anos, em forma física ou eletrônica	Verificar arquivamento
5.3	O sistema de documentação do laboratório precisa garantir que o grupo operacional do programa de TLR seja treinado nos respectivos documentos e que o execute integralmente	Registro de treinamento

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004
(continuação)

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
5.4	Deve haver procedimentos documentados abrangendo todos os testes realizados e que incluam os seguintes itens, quando aplicáveis: a. método e aplicação clínica b. princípio do método c. tipos de amostra, recipiente e aditivo, critérios de rejeição de amostras d. equipamentos e reagentes necessários, incluindo calibradores e controles e. procedimentos de calibração f. procedimento para execução dos testes g. características de desempenho, como intervalo operacional ou linearidade ou intervalo de medição, precisão, exatidão, limites de detecção, sensibilidade e especificidade h. procedimentos para o controle da qualidade i. cálculo dos resultados j. interferentes k. precauções de segurança l. valores de referência e valores potencialmente críticos m. dados para interpretação n. referências e fontes de consulta	Verificar POP

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004
(continuação)

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
5.5	O laboratório deve ter um sistema de gestão de registros que garanta sua recuperação e disponibilidade pelo tempo definido. Os registros críticos para a garantia da rastreabilidade das ações que geraram um laudo de TLR precisam ser mantidos por 5 anos	Dispensa explicação
5.6	O sistema de gestão de registros deve garantir a rastreabilidade de todas as informações necessárias para a reconstituição do laudo de TLR e a investigação de não conformidades nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica. Esses registros incluem: a. cadastro do cliente b. dados de calibração e manutenção de equipamentos utilizados na análise c. dados de controle da qualidade analítica e da validação dos resultados de pacientes, incluindo identificação do responsável pela realização e validação dos testes d. identificação do responsável pela conferência e liberação dos resultados	Verificar registros
5.7	O sistema de gestão de registros do laboratório deve manter relação de pessoal e seus respectivos cargos (na forma de organograma, lista ou outra maneira), juntamente com seus registros de habilitação e qualificação, experiência, treinamento e participação nas atividades de educação continuada	Verificar pasta de colaboradores

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004 *(continuação)*

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
6	**Fase pré-analítica**	
6.1	O laboratório deve garantir que as requisições dos exames contenham informações suficientes para a identificação do paciente e do requisitante do TLR	
6.2	O laboratório deve assegurar que as condições adequadas de preparo do cliente, para a realização dos TLR requisitados tenham sido atendidas. Em caso negativo, o laboratório deve garantir que o cliente, seu acompanhante ou seu médico sejam informados da inadequação do preparo, antes da realização dos testes	
6.3	O laboratório deve garantir que os testes realizados em amostras fora das especificações, ou colhidas sem o devido preparo, tenham o registro dessa condição no laudo. Nesse caso, deve haver registros que identifiquem o responsável pela autorização do teste	
6.4	O laboratório deve garantir que o cadastro do cliente de TLR contenha, no mínimo, as seguintes informações: a. registro de identificação do cliente b. nome, idade, sexo c. data, hora e local do atendimento d. nome do requisitante e. indicação/observações clínicas (quando disponível)	

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004
(continuação)

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
6.5	O laboratório deve garantir que o pessoal responsável pela realização dos testes e que manuseia material biológico tenha treinamento adequado e disponha de informações escritas que permitam identificar o material a ser colhido e a forma como deve ser feito	
7	**Fase analítica**	
7.1	O laboratório deve implantar, implementar e manter um programa de garantia da qualidade que contemple a avaliação da qualidade analítica de forma regular para todos os TLR realizados e cada equipamento utilizado	
7.2	Para cada TLR, deve haver um teste laboratorial realizado no laboratório central, o qual possa ser considerado o método comparativo Cada equipamento e cada analito de TLR devem ter sua comparabilidade avaliada antes do início de uso e, a partir daí, em periodicidade mínima de 6 meses	
7.3	O PCIQ para os TLR deve conter e detalhar o sistema de controle interno da qualidade utilizado para todos os testes realizados, tanto quantitativos como qualitativos	
7.4	O PCIQ deve garantir que os materiais e os procedimentos, incluindo a frequência de realização do controle, estejam documentados e adequados aos testes	

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004 *(continuação)*

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
7.5	O PCIQ deve definir os limites e critérios de aceitabilidade para os resultados do controle de cada teste	
8	**Fase pós-analítica**	
8.1	O laboratório deve garantir a incorporação do resultado do TLR no prontuário do paciente, via SIL ou laudo	
9	**Rastreabilidade**	
9.1	O SIL, computadorizado ou não, utilizado pelo laboratório para manuseio das informações dos clientes e das análises, deve dispor de procedimentos escritos que permitam sua operação e estar disponíveis nos locais de uso	
9.2	O laboratório deve garantir que as informações relativas aos clientes sejam mantidas confidenciais e protegidas de acessos indevidos	
9.3	O laboratório precisa ter um sistema documentado para comunicar resultados potencialmente críticos, preferencialmente ao médico. Essa atividade deve ser devidamente registrada, mesmo quando o contato não for conseguido	

(continua)

TABELA 3 Requisitos educacionais e evidências. PALC Norma Educativa, 2004 *(continuação)*

Nº do item	Requisito	Evidência objetiva
9.4	O laboratório deve emitir laudos dos exames realizados que contenham no mínimo: a. identificação do laboratório b. endereço e telefone do laboratório c. identificação do responsável técnico d. registro do laboratório no conselho profissional e. registro do responsável técnico no conselho profissional f. nome e registro de identificação do cliente no laboratório g. data e hora da realização do teste h. nome do exame, tipo de amostra e método analítico i. resultado do exame e respectiva unidade de medição j. valores de referência e/ou dados para interpretação	

POP: Procedimentos Operacionais Padrão; PCIQ: Programa de Controle Interno de Qualidade; SIL: Sistema de Informação Laboratorial.

BIBLIOGRAFIA

1. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Consulta Pública n. 23 GGTPS – altera a RDC n. 206/2006, 13 de maio de 2014. DOU. 20/05/2014.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica n. 039 /2014 – Grecs/GGTES/Anvisa Assunto: esclarecimentos sobre a RDC/Anvisa n. 302, de 13 de outubro de 2005, que dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b1a8b200456cc5f1a2a6ffa667b641b5/Nota+T%C3%A9cnica++039+-+vers%C3%A3o+para+o+site.pdf?MOD=AJPERES>. (Acesso em: abr 2014.)

3. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução n. 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Disponível em: <bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html>. (Acesso em: mar 2015.)
4. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 302/2005, de 13 de outubro de 2005. Diário Oficial da União de 14 de outubro de 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/show Act.php?id=19176&word>. (Acesso em: abr 2015.)
5. Brasil. Presidência da República. Lei n. 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Lei/L13021.htm>. (Acesso em: abr 2014.)
6. Brasil. Presidência da República. Lei n. 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas.
7. CLSI. Point-of-care in vitro diagnostic (IVD) testing; approved guideline. 2.ed. CLSI document POCT04-A2. Wayne: CSLI.
8. CLSI. Quality management: approaches to reducing errors at the point of care; approved guideline. CLSI document POCT07-A. CSLI, 2010.
9. CLSI. Quality practices in noninstrumented point-of-care testing: an instructional manual and resources for health care workers; approved guideline. CLSI document POCT08-A. Wayne: CSLI, 2010.
10. CLSI. Selection criteria for point-of care testing devices; approved guideline. CLSI document POCT09-A. Wayne: CSLI, 2010.
11. Conselho Federal de Farmácia. Resolução n. 505, de 23 de junho de 2009.
12. Conselho Federal de Farmácia. Resolução n. 499, de 17 de dezembro de 2008.
13. Cramb R. Guidelines on point-of-care testing. Royal College of Pathologists, 2004. Disponível em: <http://www.rcpath.org/NR/rdonlyres/B54FF84F-9E1C-4F86-B7AE-FFB0AC6B2B3B/0/PointofCareTestingupdatedOct04.pdf>. (Acesso em: mai 2015.)
14. De Vries, et al. Results of a survey among GP practices on how they manage patient safety aspects related to point-of-care testing in every day practice BMC Family Practice. 2015;16:9.
15. Ehrmeyer S. Plan for quality to improve patient safety at the Point of Care. Ann Saudi Med. 2011;31(4):342-6.
16. EUA. Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA. 1988. Disponível em: <http://wwwn.cdc.gov/clia/regulatory/default.aspx>. (Acesso em: 4 abr 2015.)
17. Farrance I. Review policies, procedures and guidelines for point-of-care testing. 2012. Disponível em http://www.aacb.asn.au/documents/item/635>. (Acesso em: fev 2015.)
18. ISO/DIS 22870:2004. Point-of-care testing (POCT) – requirements for quality and competence.

19. Loten C, et al. Point of care troponin decreases time in the emergency department for patients with possible acute coronary syndrome: a randomised controlled trial. Emerg Med. 2010;27:194-1198.
20. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Laboratory medicine practice guidelines: Evidence-based practice for point-of-care testing. 2006. Disponível em: <http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/POCTLMPG.pdf#page=1>. (Acesso em: mai 2015.)
21. Nichols JH. Risk management for point-of-care testing. The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2014;25:24.
22. Nichols JH. Medical errors – can we achieve an error-free system? POCT. 2005;4(4):139.
23. O'Kane MJ, McManus P, McGowan N, Lynch PL. Quality error rates in point-of-care testing. Clin Chem. 2011;57(9):1267-71.
24. Plebani M. Does POCT reduce the risk of error in laboratory testing? Clin Chim Acta. 2009;404:59.
25. Royal College of Pathologists of Australasia. Point-of-care testing elements of a quality framework prepared by the Royal College of Pathologists of Australasia . 2014. Disponível em: <http://www.rcpa.edu.au/getattachment/26d1e702-f250-4699-a8d280443e32378e/POCT-Elements-of-a-Quality-Framework.aspx>. (Acesso em: fev 2015.)
26. SBPC/ML. CALC. Norma PALC Versão 2013. Disponível em: www.sbpc.org.br/upload/conteudo/Norma_palc2013_web.pdf>. (Acesso em: abr 2015.)
27. SBPC/ML. Carta aberta da SBPC/ML à Anvisa, de 25 de março de 2009. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/index.php?C=1245>. (Acesso em: mai 2012.)
28. United Kingdom Accreditation Service (UKAS). POCT. Disponível em: <http://www.ukas.com/media-centre/pressreleases/First_UKAS_accreditation_for_Point_of_Care_Testing.asp>. (Acesso em: mai 2015.)
29. Westgard JO. CLIA EQC = eliminated QC. Disponível em: <https://www.westgard.com/essay128.htm>. (Acesso em: abr 2014.)
30. Westgard JO. Assuring the right quality right. Westgard Quality, 2007.

8. Aplicação do teste laboratorial remoto nas diversas áreas da medicina laboratorial

8.1 Endocrinologia

8.1.1. *Diabetes mellitus*

INTRODUÇÃO

O *DIABETES MELLITUS* (DM) é uma doença crônica e complexa, decorrente do prejuízo no metabolismo da glicose e que necessita, para seu controle, de estratégias múltiplas, com os objetivos de prevenir descompensações agudas e reduzir o risco de complicações crônicas.

As crescentes incidência e prevalência, particularmente do DM tipo 2, tornaram-no um importante problema de saúde pública e são atribuídas ao envelhecimento populacional, mas, especialmente, ao estilo de vida atual, caracterizado por maus hábitos alimentares e sedentarismo, que predispõem à obesidade. Há projeções de que o número de pessoas convivendo com DM aumentará em 55% até 2035.

A International Diabetes Federation (IDF) estima que 387 milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras de DM, e 80% delas vivem em países com renda baixa ou média. Estima-se que, no Brasil, existam 12 milhões de portadores de DM, sendo que metade, provavelmente, desconhece o seu diagnóstico. Do total de pacientes, 90% são de portadores de DM do tipo 2; 8 a 9%, de DM do tipo 1; e 1 a 2%, de DM secundário ou associado a outras síndromes.

O DM pode ser diagnosticado pelos critérios da hemoglobina glicada (A1C) ou dos valores de glicemia, seja aleatória, de jejum ou pós-sobrecarga de glicose (75 g). Os mesmos testes são utilizados tanto para o rastreamento quanto para o diagnóstico de DM e para os indivíduos sintomáticos ou de baixo ou alto risco para DM. Esses mesmos testes também detectam indivíduos com pré-diabetes.

Para a A1C, valores ≥ 6,5% indicam o diagnóstico de DM, desde que o teste seja realizado com métodos de ensaio certificados pelo National Glycohemo-

globin Standardization Program (NGSP), com rastreabilidade de desempenho analítico ao método utilizado no Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), ou seja, *high-pressure liquid chromatography* (HPLC); para a glicemia de jejum, valores ≥ 126 mg/dL, em mais de uma dosagem, são diagnósticos para doença, assim como a dosagem de glicemia ≥ 200 mg/dL para pacientes adultos e mulheres não gestantes, em amostra aleatória ou 2 horas após 75 g de glicose.

Esses limiares diagnósticos foram propostos em virtude da associação entre esses níveis de A1C ou de glicemia ao aumento da prevalência de retinopatia em diversas populações.

A A1C, além de recurso diagnóstico, é universalmente reconhecida como marcadora de hiperglicemia crônica, refletindo a média dos níveis glicêmicos dos últimos 2 a 3 meses. Esse teste tem papel fundamental no acompanhamento do paciente com DM, pois seus níveis correlacionam-se fortemente com a prevalência de complicações microvasculares e, de forma menos impactante, de complicações macrovasculares. Classicamente, é o melhor marcador para atestar o grau de controle dos pacientes.

O monitoramento laboratorial dos níveis de glicose é um fator relevante para acompanhar o tratamento e prevenir as complicações do DM. Entretanto, trata-se de procedimento pouco prático, implicando o deslocamento do paciente ao laboratório, a punção venosa e o longo tempo de espera pelo resultado, não permitindo correções simultâneas da glicemia.

O desenvolvimento tecnológico propiciou o surgimento dos glicosímetros portáteis e a possibilidade de o próprio paciente realizar a dosagem da glicemia capilar, sem precisar recorrer ao laboratório com grande frequência; esse procedimento é denominado de automonitoramento glicêmico (AMG).

Desde 2006, a American Diabetes Association (ADA) considera o AMG parte do tratamento e ferramenta essencial no rol de intervenções para o efetivo controle do diabetes. No DM tipo 1, o AMG é universalmente aceito; sua utilidade tem sido contestada na avaliação do DM tipo 2, porém, ele também é fundamental para o controle do DM tipo 2, particularmente para os que utilizam insulina em seu tratamento, devendo-se, atualmente, discutir qual frequência de testes seria a mais recomendada e mais racional para cada tipo de paciente.

Relevantes estudos, como o DCCT e o UKPDS, demonstraram o impacto positivo do autocontrole glicêmico, determinando os níveis ideais de A1C (inferior a 7%) para a prevenção e a redução significativa do risco de retinopatia, nefropatia e neuropatia. Pequenas diferenças nos níveis de A1C (redução

de 1%) representam uma redução significativa (de 40 a 70%) no risco do surgimento ou na progressão dessas complicações. Dessa forma, essa ferramenta passou a ser cada vez mais aceita para o acompanhamento do controle glicêmico dos diabéticos.

Pacientes hospitalizados apresentam significativa variabilidade glicêmica, a despeito das estratégias para a manutenção da glicemia. A equipe multiprofissional necessita de medida acurada da glicemia para a tomada de decisão acerca da efetiva terapia.

Hiperglicemia em pacientes hospitalizados tem sido associada ao aumento no risco de distúrbios hidreletrolíticos, glicosúria, desidratação, infecção de ferida cirúrgica, sepse e tromboembolismo, entre outras complicações. Já a hipoglicemia pode aumentar a morbidade e a mortalidade tanto em pacientes clínicos quanto nos cirúrgicos.

Para o manejo dos pacientes hospitalizados, em especial os que se encontram em unidade de terapia intensiva (UTI) e/ou em uso de infusão contínua de insulina, o tempo de comunicação de um resultado de glicemia superior a 15 minutos pode causar erro na dosagem de insulina, comprometendo o controle da glicemia e resultar em hipoglicemia. Assim, nessa modalidade de controle glicêmico, o uso de teste laboratorial remoto (TLR) se impõe. No entanto, ao serem usados em pacientes em cuidados intensivos, é imperativo que sejam métodos acurados e que não sofram interferência das drogas frequentemente ministradas a esses pacientes, assim como das condições comuns encontradas nesse grupo de pacientes, como variação frequente de hematócrito.

Além do intensivo controle glicêmico, o acompanhamento da excreção urinária de albumina é também importante estratégia na prevenção e no retardo da evolução da nefropatia diabética (ND). O rastreamento da ND deve ser prático, rápido e acessível. Há alguns anos, vêm sendo disponibilizados equipamentos portáteis para a determinação imediata e quantitativa da razão albumina/creatinina (RAC) com boa acurácia.

O objetivo deste capítulo é rever as recomendações para uso das tecnologias de determinação remotas utilizadas no controle glicêmico e no rastreamento da ND.

GLICOSÍMETROS

Trata-se de aparelhos portáteis que permitem determinar a concentração da glicose em sangue total, preferencialmente o sangue capilar; portanto, configuram-se como TLR para a determinação da glicemia.

Os glicosímetros são utilizados no AMG pelo próprio portador de diabetes ou seu cuidador e à beira do leito, tanto em enfermarias como em UTI, pelos profissionais de saúde. Esse procedimento permite a avaliação mais rápida do estado metabólico e da resposta do paciente a um tratamento instituído, por refletir o nível glicêmico no momento de sua realização.

Os glicosímetros são acompanhados por uma fita reagente que contém glicose oxidase ou peroxidase, que, ao entrar em contato com a glicose do sangue total, oxida-a em ácido glucônico e peróxido de hidrogênio. A reação química determina a mudança de cor da fita e a produção de elétrons. O resultado da glicemia é obtido pela intensidade de mudança da cor e determinado pelo método fotométrico, sendo utilizado um algoritmo para calcular e quantificar a glicose da amostra. Nos monitores que utilizam o método amperométrico, os elétrons gerados durante a reação química determinam um nível de corrente elétrica, que é proporcional à glicose presente na amostra. Os sensores baseados no método amperométrico requerem menor quantidade de sangue, e os resultados são mais rápidos.

Os glicosímetros, baseados no método da glicose oxidase, são dependentes da concentração de oxigênio na amostra sanguínea, e variações nessa concentração afetam a acurácia do teste. Substâncias redutoras exógenas como ácido ascórbico e acetominofeno podem interferir na reação, assim como outros açúcares diferentes da glicose, como maltose, xilose e galactose, que estão presentes em alguns medicamentos e podem falsamente superestimar a glicemia do paciente.

Há equipamentos cuja reação química para a determinação da glicose é baseada na glicose desidrogenase, que requer como cofatores nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), pirroquinolina quinona (PQQ) ou flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Nessa metodologia, há menor influência da concentração do oxigênio no sangue. Quando se utiliza o cofator NAD ou FAD, os resultados não sofrem influência dos açúcares não glicose, como maltose e galactose.

A maltose pode estar elevada em indivíduos submetidos à diálise peritoneal com fluido que contenha icodextrina, assim como em pacientes que recebem algumas terapias com anticorpos monoclonais ou imunoglobulinas, em infusão endovenosa que contenha grandes quantidades de maltose como estabilizador. Nesses pacientes, não se recomenda a utilização de glicosímetros com metodologia baseada na glicose desidrogenase com fator PQQ, até que mais estudos demonstrem que os níveis de maltose atingidos nessas terapias não interfiram na dosagem de glicose no TLR.

As concentrações de galactose podem estar elevadas em recém-nascidos, em consequência do retardo na maturação da utilização ou do transporte de glicose, da disfunção hepática ou, ainda, da galactosemia hereditária. Interferência de níveis de galactose ≥ 1,1 mmol/L, superestimando o valor da glicose nos glicosímetros, tem sido relatada naqueles que utilizam o método da glicose desidrogenase com PQQ. Igualmente, não se recomenda a utilização desses glicosímetros em grupos de risco para galactosemia.

Independentemente da tecnologia utilizada e dos fatores interferentes, o fabricante deve garantir a acurácia do equipamento de acordo com as especificações determinadas pela International Organization for Standardization (ISO) 15197:2013. O padrão ISO, para a garantia da acurácia do equipamento, requer que 99% dos resultados estejam dentro do intervalo:

a. os resultados do glicosímetro devem atingir os critérios de acurácia de ± 15 mg/dL dos valores obtidos no laboratório em concentrações de glicemia < 75 mg/dL;
b. os resultados do glicosímetro devem atingir os critérios de acurácia de ± 15% dos valores obtidos em laboratório em concentrações de glicemia ≥ 75 mg/dL.

O padrão ISO indica que a calibração do medidor com soluções de controle de qualidade deve ser realizada de acordo com as instruções do fabricante, para assegurar a precisão.

Segundo o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), a acurácia é definida da seguinte maneira: 95% das glicemias pelo glicosímetro, quando comparadas com o método laboratorial de referência, precisam estar dentro de uma faixa de ± 12 mg/dL, para concentrações de glicemia < 100 mg/dL, e dentro de uma faixa de ± 12,5%, para os valores de concentração de glicemia ≥ 100 mg/dL. Somado a esse critério, 98% dos resultados individuais do glicosímetro devem atender ao critério anterior de precisão, segundo o qual a glicemia pelo glicosímetro pode diferir em ± 15 mg/dL em valores < 75 mg/dL, quando comparada com o teste laboratorial de referência, e até ± 20%, para valores ≥ 75 mg/dL.

Associado a essas recomendações, o CLSI também requer a verificação dos novos lotes de tiras reagentes. A verificação inclui imprecisão, linearidade e concordância com lotes prévios e com os resultados do laboratório central.

Existem diferenças entre a concentração de glicose no soro, no plasma e no sangue total, bem como entre as amostras arterial, venosa e capilar. Outros interferentes que impactam na concentração da glicose sanguínea são a perfusão tecidual, o conteúdo de oxigênio, a temperatura, o estado acidobásico, o estado nutricional e o consumo de glicose.

A glicose dosada é a que está exclusivamente na porção aquosa do sangue, de modo que a concentração de eritrócitos (hematócrito) interfere em sua concentração. Em geral, sangue arterial tem concentrações mais elevadas de glicose de 5 a 10 mg/dL em relação às concentrações capilar e venosa respectivamente.

O hematócrito é um dos fatores mais importantes que influenciam na precisão da glicemia determinada pelos glicosímetros. O número de células vermelhas no sangue total é variável, e isso altera o fluxo e o volume de plasma que entra em contato com os reagentes das tiras dos glicosímetros. A tendência é ocorrer redução da glicemia, quando há aumento no hematócrito. Em consequência, quando utilizado em algumas populações como recém-nascidos que apresentam hematócritos elevados, a recomendação é que se respeite o intervalo de referência recomendado pelo fabricante do glicosímetro, que será utilizado nessa população, ou que se utilize um dispositivo que possua um algoritmo de processamento, na fase pós-analítica, para correção da glicemia pelo hematócrito.

Após a publicação do estudo NICE-SUGAR, que mostrou que controle glicêmico estrito em pacientes adultos graves em UTI determina maior número de episódios de hipoglicemia e consequentemente aumento na mortalidade, a acurácia na medição de glicose nessa população tornou-se de extrema importância. São múltiplos os fatores ambientais e do paciente que influenciam a acurácia do TLR para glicemia nessa população. Entre os fatores, estão hipotensão, redução da perfusão tecidual e aumento no consumo de glicose; esses três fatores determinam aumento na diferença entre a glicose do sangue capilar e a do sangue venoso. Na presença de inadequada perfusão, os valores de glicemia no sangue capilar pelo glicosímetro são menores do que os do laboratório central.

Há um estudo avaliando a acurácia do TLR para glicemia em pacientes no intraoperatório, o qual confirmou o mau desempenho dessa metodologia, visto que o paciente cirúrgico e anestesiado apresenta constantes alterações dinâmicas no seu estado fisiológico, como hipotensão, rápidas mudanças no hematócrito, no volume sanguíneo, no estado ácido-base, na temperatura, no grau de sedação e nas descargas adrenérgicas e consequente grau de vasoconstrição e perfusão periférica, que podem ter alto impacto no desempenho do TLR, por isso não se recomenda o seu uso nesse ambiente.

Velazquez e Climent avaliaram a exatidão do glicosímetro em pacientes diabéticos ambulatoriais e concluíram que os resultados obtidos pelo glicosímetro são exatos, mas um importante fator de influência nessa exatidão foi o treinamento recebido pelos pacientes para o correto manuseio do aparelho. A ADA recomenda que o treinamento em AMG faça parte do programa de educação do portador de DM.

Mira et al. avaliaram a precisão e a exatidão da dosagem da glicemia capilar em adultos e adolescentes canadenses com DM tipo 1. Os autores demonstraram exatidão e precisão elevadas dos resultados de glicemia obtidos por meio dos glicosímetros, quando comparados com os resultados dos testes-padrão de glicose-oxidase obtidos pelo laboratório. A conclusão desses estudos demonstra que a nova geração de glicosímetros apresenta elevada exatidão, o que aumenta os níveis de confiabilidade nos resultados.

No ambiente hospitalar, erros relacionados ao operador são comuns nas dosagens da glicemia por TLR, porque muitos profissionais realizam o teste e eles possuem diferentes níveis de treinamento. Os erros mais comuns relacionados ao operador são: utilização de fitas reagentes vencidas, erros de calibração, utilização inadequada do controle, incorreto volume de amostra, contaminação das fitas (p.ex., por fechamento incorreto da embalagem), higiene precária, quando o equipamento é utilizado ao mesmo tempo em vários pacientes, utilização de desinfetantes que danificam o equipamento, conversão de unidades de forma inadvertida e erro na identificação do paciente.

A qualidade analítica da medida também pode ser influenciada pela interferência de fatores ambientais, como altitude, umidade e temperaturas extremas, sendo esta última a principal fonte ambiental de erro para os glicosímetros.

Os glicosímetros podem subestimar ou superestimar os valores de glicemia acima dos padrões recomendados, quando submetidos à rápida mudança de temperatura ambiental. Dessa forma, recomenda-se que, após variações significativas de temperatura ambiente, espere-se 15 minutos para que o glicosímetro e as tiras reagentes equilibrem-se na nova temperatura, antes da realização da medida de glicemia. A glicemia capilar dosada no glicosímetro pode ser utilizada como ferramenta de rastreamento do DM. As vantagens da utilização desse método são menor *turnaround time* para o resultado, fácil manuseio, não uso de punção venosa e menor volume de sangue utilizado. Glicosímetros com elevada acurácia e precisão são recomendados para o diagnóstico do DM e dos diversos estados de disglicemia.

O aperfeiçoamento dos sistemas dos glicosímetros, ao longo dos anos, reduziu as imprecisões pelos fatores interferentes citados, porém, ainda não se atingiu, na maioria dos dispositivos estudados, a acurácia necessária para que a sua utilização seja recomendada em pacientes críticos, como no período intraoperatório, ou em UTI, pelos órgãos regulamentadores, por exemplo, a Food and Drug Administration (FDA). Conclui-se, dessa forma, que o foco para o desenvolvimento futuro de dispositivos de TLR para glicemia permanece na acurácia do teste, particularmente quando fatores interferentes estão presentes.

HEMOGLOBINA GLICADA

A hemoglobina glicada, também conhecida como glico-hemoglobina ou A1C, é um complexo formado pela ligação irreversível da glicose à hemoglobina (Hb). A porcentagem de A1C representa a glicemia média nas últimas 6 a 8 semanas. Cinquenta por cento do valor da A1C refere-se aos últimos 30 dias de glicemia média. A A1C é utilizada no monitoramento do controle glicêmico no longo prazo, tanto no DM tipo 1 quanto no DM tipo 2, e documenta a resposta à terapia e o risco para o desenvolvimento de complicações do DM.

Os ensaios laboratoriais para A1C utilizam metodologias que se baseiam em diferenças de carga (HPLC) ou de estrutura (afinidade ao boronato ou imunoensaio combinado com química geral). Essas metodologias, comumente, necessitam de equipamentos laboratoriais de alto custo e de pessoal treinado para operação e têm um *turnaround time* que necessita que o exame seja colhido antecipadamente ao momento da consulta médica.

TLR para A1C foi colocado no mercado com o objetivo de facilitar o acompanhamento e o tratamento do DM nos consultórios médicos e nas clínicas especializadas em DM. Há 15 anos, o uso de TLR para a determinação da A1C vem se inserindo na prática do cuidado ao portador de DM, pois permite ao time multidisciplinar ações mais ágeis junto ao paciente, em busca da otimização de seu tratamento. Essa prática tem demonstrado estar associada à melhora no controle glicêmico.

A ADA recomenda que os TLR sejam certificados pela NGSP. Os métodos certificados pela NGSP para a realização da A1C requerem que seus resultados apresentem boa correlação e acurácia com o método-padrão de referência laboratorial (HPLC).

O College of American Pathologists (CAP) adota os critérios do NGSP para os testes de proficiência para A1C. Para aprovação ou reprovação da metodologia, dois critérios são considerados na avaliação dos resultados:

a. as diferenças entre o resultado do método a ser analisado por laboratório ou TLR e o resultado do método certificado pelo NGSP não podem ser superiores a ± 0,3% de desvio-padrão;
b. o resultado do teste de proficiência deve estar dentro de uma variação de ± 6% do resultado gerado pelo método NGSP

A ADA e a National Academy of Clinical Biochmestry (NACB) determinam que o coeficiente de variação (CV) intralaboratorial seja < 2% e entre laboratórios seja < 3% para cada método.

Variantes da hemoglobina e elevados níveis de hemoglobina fetal (HbF) podem interferir em alguns métodos de A1C, tanto laboratoriais quanto TLR. Essa interferência é clinicamente significante, quando os níveis de HbF atingem 20% ou mais, para os métodos baseados em afinidade ou imunoensaio, porque há menor índice de glicação na HbF se comparada com a HbA e a ausência de reconhecimento da HbF glicada pelo anticorpo nos métodos de imunoensaio. Os métodos HPLC detectam a presença de variantes de hemoglobina, o que é relevante para a interpretação da A1C se há alta prevalência dessas variantes na população em acompanhamento.

Então, é interessante que, à época do diagnóstico do DM, os pacientes sejam submetidos a um rastreamento para hemoglobinopatias e talassemia, não somente para detectar se a variante interferiria no método da A1C utilizado, mas também para saber se a variante da hemoglobina está associada à redução da vida média das hemácias, levando a resultados falsos na determinação da A1C.

Entretanto, os usuários de TLR para a A1C devem reconhecer que há potencial variabilidade de lote para lote dos reagentes e dos calibradores e que a maioria dos equipamentos de TLR não participou de ensaios de proficiência. Por esta última razão, a ADA optou por excluir os métodos TLR para A1C de sua recomendação de uso para o diagnóstico de DM. Como uma variação de 0,5% de A1C é, geralmente, considerada clinicamente significativa, essa variação lote a lote pode também impactar no monitoramento glicêmico do paciente.

Lenters-Westra e Slingerland demonstraram que os equipamentos de TLR para A1C Afinion, B-analyst e Cobas B101 atingiram os critérios recomendados para sua utilização no monitoramento do DM. Já o DCA Vantage

mostrou CV mais elevado do que o recomendado para níveis de A1C acima de 8,0%, o que deve alertar os usuários a terem cautela ao ajustar o tratamento quando há pequenas diferenças entre dois valores de A1C consecutivos. O mesmo estudo demonstrou que o Cobas B101 não deve ser utilizado em regiões nas quais há elevada prevalência da variante HbAE, exceto se o paciente tenha se mostrado negativo para essa hemoglobinopatia após rastreamento.

Já em revisão realizada pelo CAP em um conjunto de dados recentes, há sugestão de que alguns dos equipamentos TLR para A1C podem ser utilizados para o diagnóstico de DM, pois o Afinion, o DCA 2000 e o DCA Vantage demonstraram excelentes resultados. Essa também é a conclusão de um trabalho da Escandinávia publicado recentemente e baseado no resultado de muitos estudos ao longo de anos de controle de qualidade externa desses equipamentos. A despeito disso, a FDA assim como a ADA não recomendam a utilização desses instrumentos para o diagnóstico do diabetes, em razão da sua não participação em estudo de proficiência, como já mencionado.

Os estudos demonstram que os coeficientes de correlação entre os equipamentos de TLR para A1C e o método laboratorial padrão de referência são elevados, demonstrando a relevância do uso do TLR no acompanhamento clínico ambulatorial dos pacientes com DM.

O uso do TLR para A1C também foi testado em salas de emergência, concluindo-se que, nesse ambiente, pode auxiliar o médico a evidenciar ou a presença de diabetes previamente desconhecido pelo paciente ou o grau de controle glicêmico do paciente nos 2 a 3 meses que precederam à descompensação aguda, interferindo, esse resultado, diretamente, na conduta subsequente à alta do paciente do serviço de emergência.

Assim, há possibilidade de se utilizar TLR para A1C nas consultas médicas do portador de DM, pois o resultado auxilia a equipe multidisciplinar nas suas ações. No entanto, os médicos devem estar atentos a potenciais discrepâncias entre o resultado do TLR e o do laboratório central e, se necessário, solicitar uma auditoria do teste. Considerando a relevância da A1C no cuidado do portador de DM, as consultas devem ser programadas de forma que o paciente compareça já portando o resultado da A1C por método laboratorial certificado pela NGSP, deixando-se o uso do TLR para os casos em que não foi possível ter esse resultado disponível na consulta médica.

ALBUMINÚRIA

A excreção urinária de albumina (albuminúria) é um marcador de doença renal. Há grande variabilidade intraindividual na albuminúria, que pode atingir níveis tão elevados quanto 50%. Essa variabilidade pode ser influenciada por exercício físico, postura, ingestão proteica, grau de hidratação, controle metabólico e presença de infecções, febre ou descompensação de outras doenças. Em razão desses fatores, há necessidade de confirmação da albuminúria em mais de uma amostra. Uma forma de reduzir essa variabilidade é corrigir a albuminúria pela creatinina na amostra e expressar o resultado como RAC.

O rastreamento da albuminúria é recomendado para pacientes portadores de DM, hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica.

A ND acomete de 20 a 40% dos pacientes com DM. Classicamente, é caracterizada por três estágios evolutivos: hiperfiltração, microalbuminúria (nefropatia incipiente) e macroalbuminúria (nefropatia clínica).

A microalbuminúria tem sido definida como a RAC compreendida no intervalo de 30 a 300 mg/g de creatinina, em pelo menos duas de três dosagens realizadas em um intervalo de 6 meses. Esse rastreamento é realizado pela dosagem de albumina, preferencialmente na primeira urina da manhã ou em amostra de 12 horas noturnas.

A microalbuminúria é considerada marcador de desenvolvimento e progressão de ND, tanto em DM tipo 1 como em tipo 2, e também se constitui em marcador de risco para doença cardiovascular. É importante lembrar que a melhora no controle glicêmico e a introdução precoce de medicação anti-hipertensiva podem retardar o desenvolvimento da ND e sua progressão para insuficiência renal crônica.

O rastreamento para ND deve ser realizado anualmente nos pacientes com DM, iniciando-se no tipo 1 após 5 anos de doença, e desde o diagnóstico no DM tipo 2.

Nathan et al. demonstraram excelente correlação entre a albuminúria corrigida pela creatinina na amostra isolada de urina e a albuminúria de 24 horas. Nesse mesmo estudo, os autores concluíram que a RAC de 30 mg/g de creatinina representava 100% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de microalbuminúria. Ao se corrigir a concentração de albumina pelo valor de creatinina na amostra isolada, procedendo a sua coleta após repouso e quando o paciente apresentar o melhor controle metabólico, atestado pela A1C, pode-se minimizar a variabilidade da albuminúria. Portanto, a razão obtida na primeira urina da manhã pode se constituir em um índice mais apropriado

para o rastreamento da microalbuminúria, pois reuniria as vantagens de fácil coleta, com baixo custo e boa sensibilidade.

É importante ressaltar que a RAC, na primeira urina da manhã, também apresenta excelente correlação com a dosagem de albumina em urina de 12 horas noturnas.

Considerando que a ND é a principal causa de falência renal crônica no mundo, é desejável que os métodos de rastreamento sejam práticos, rápidos e acessíveis. As vantagens do TLR para a determinação da albuminúria são o fato de não necessitar do transporte da amostra para o laboratório; e a presença de um resultado negativo em um teste altamente sensível, durante a consulta médica, dispensar outras avaliações e, em caso de resultados positivos, permitir a rápida tomada de decisão relativa à conduta, evitando-se mais consultas. A desvantagem é o maior custo do teste se comparado com o realizado no laboratório. Entretanto, o custo não leva em consideração a potencial economia de recursos no cuidado com o paciente, reduzindo-se o tempo e o número de consultas necessárias para o rastreamento da albuminúria, como demonstrou um estudo realizado na Austrália.

Os TLR para albuminúria precisam ter um desempenho diagnóstico suficiente para serem utilizados na prática clínica. A ADA e a American Association for Clinical Chemistry (AACC) estabeleceram que os testes semiquantitativos, quando utilizados no rastreamento da albuminúria, devem ter sensibilidade superior a 95%.

O DCA 2000® permite a determinação imediata e quantitativa da RAC. Esse equipamento portátil utiliza um ensaio imunoturbidimétrico para a determinação da albumina e colorimétrico para a determinação da creatinina, com um tempo de reação de cerca de 7 minutos, sem necessidade de preparação prévia da amostra, e apresenta boa correlação com o método nefelométrico. Demonstrou boa acurácia dos seus resultados no rastreamento da microalbuminúria, podendo, assim, constituir-se em opção interessante para rastreamento da ND, particularmente em populações rurais, residentes distantes dos grandes centros urbanos, ou mesmo na rotina ambulatorial, permitindo a introdução precoce de medidas para retardar a progressão da ND.

Outro equipamento de TLR para rastreamento de albuminúria é o Clinitek®, um método semiquantitativo que utiliza o princípio de ligação da proteína a corantes para a determinação da albuminúria e a reação cobre-creatinina revelada por peroxidase para creatinina. Uma limitação desse método é a presença de hemoglobina ou mioglobina em concentração maior do que 5 mg/dL ou

a presença de qualquer outro corante na urina, porque pode gerar resultados falso-positivos. Os pacientes com resultados positivos devem ter sua determinação de albuminúria feita por um método quantitativo.

Recente metanálise de métodos TLR para o rastreamento de albuminúria concluiu que os testes semiquantitativos analisados (Clinitek® e Aution®) não apresentaram a necessária acurácia para uso no rastreamento de pacientes com risco de doença renal. Por outro lado, o teste quantitativo DCA 2000 é equivalente aos testes laboratoriais de referência, e sua acurácia diagnóstica atende aos padrões exigidos para o rastreamento da albuminúria.

Os TLR para albuminúria podem ter melhor aplicação em regiões afastadas dos grandes centros urbanos, onde o acesso a exames laboratoriais é limitado. Como, para os exames laboratoriais de albuminúria, o *turnaround time* é demorado, o TLR estará bem empregado nos locais onde a demora entre o resultado do exame e a consulta podem prejudicar o melhor acompanhamento do paciente.

Em conclusão, TLR para glicemia permitiu a automonitoração domiciliar realizada pelo próprio paciente, o que mudou a história natural das complicações crônicas do DM. Os TLR para A1C e albuminúria muito auxiliam a equipe multidisciplinar, particularmente em locais remotos, onde não há disponibilidade dos testes laboratoriais que sejam padrão de referência.

BIBLIOGRAFIA

1. Agus MS, Alexander JL, Wolfsdorf JL. Utility of immediate hemoglobin A1c in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2010;11:450-4.
2. Alleyn CR, Laffel LMB, Volkening LK, Anderson BJ, Nansel TR, Wysocki T, et al. Comparison of longitudinal point-of-care and high-performance liquid chromatography HbA1c measurements in a multi-centre trial. Diabet Med. 2011;28(12):1525-9.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(Suppl.1):S8-S16.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(Suppl.1):S1-S2.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2006;29(Suppl 1):S4:S42.
6. Chacra AR, Dib AS. Diabetes melito. In: Borges DR (coord.). Atualização terapêutica – diagnóstico e tratamento. 24.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2012. p.366-89.
7. College of American Pathologists (CAP) Survey Data. Disponível em: <http://www.ngsp.org/CAPdata.asp>. (Acessado em: 22 mar 2015.)

8. International Diabetes Federation. Executive Summary p. 13. In: Diabetes atlas. 6th ed., 2014. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. (Acesso em: 28 fev 2015.)
9. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.
10. Joseph JI. Analysis: new point-of-care blood glucose monitoring system for the hospital demonstrates satisfactory analytical accuracy using blood from critically ill patients – an important step toward improved blood glucose control in the hospital. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(5):1288-93.
11. Khawali C, Andriolo A, Ferreira SRG. Comparison of methods of urinary albumin determination in patients with type 1 diabetes. Braz J Med Biol Res. 2002;35(3):337-43.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic disease. Kidney Int. 2013;3(Suppl):1-150.
13. Laurence CO, Moss JR, Briggs NE, Beilby JJ, PoCT Trial Management Group. The cost--effectiveness of point of care testing in a general practice setting: results from a randomized controlled trial. BMC Health Serv Res. 2010;10:165.
14. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1C point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. Clin Chem. 2014;60(8):1062-72.
15. Little RR. Analysis of the accuracy and precision of the axis-shield afinion hemoglobin A1c measurement device. J Diabet Sci Techol. 2012;3(6):387-8.
16. Magee MF, Nassar C. Hemoglobin A1c testing in an emergency department. Diabetes Tecnhnol Soc. 2011;5(6):1437-43.
17. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bakhead CR, Lamb EJ, Roberts NW, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160:550-5.
18. Mehta SN, Wolfsdorf JI. Contemporary management of patients with type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin N Am. 2010;573-93.
19. Mira GS, Candido LMB, Yale JF. Performance do glicosímetro utilizado no automonitoramento glicêmico de portadores de diabetes mellitus tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(3):541-9.
20. Mraovic B, Schwenck ES, Epstein RH. Intraoperative accuracy of a point-of care glucose meter compared with simultaneous central laboratory measurements. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(3):541-6.
21. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki D. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. Diabetes Care. 1987;10:414-8.
22. Nerhus K, Rustad P, Sandberg S. Effect of ambient temperature on analytical performance of self-monitoring blood glucose system. Diabetes Technol Ther. 2011;13(9):883-92

23. NGSP. NGSP news. Disponível em: <http://www.ngsp.org/news.asp>. (Acesso em: 22 mar 2015.)
24. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360(13):1283-97.
25. Petersen JR, Finley JB, Okorodudu AO, Mohammad AA, Grady JJ, Bajaj M. Effect of point-of--care on maintenance of glycemic control as measured by A1C. Diabetes Care. 2007;30(3):713-5.
26. POCT 12-A3. Point of care blood glucose testing in acute and chronic facilities; approved guidelines. 3.ed. Wayne: CLSI, 2013.
27. Rush E, Crook N, Simmons D. Point-of-care test is a tool for screening for diabetes and pre--diabetes. Diabet Med. 2008;25:1070-5.
28. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem. 2011;57(6):e1-e47.
29. Shephard MD, Allen GG, Paizis K, Barbara JA, Batterham M, Vanajek A. Results of an Aboriginal community based renal disease management program incorporating point of care testing for urine albumin: creatinine ratio. Rural Remote Health. 2006;6(4):591.
30. Sociedade Brasileira de Diabetes. Aspectos epidemiológicos do DM e seus impactos no indivíduo e na sociedade. Cap. 1. In: Diabetes na prática clínica; 2015 – e-book. 2.0 ed. Disponível em: <http://ebook.diabetes.org.br/>. (Acesso em: 28 fev 2015.)
31. Sociedade Brasileira de Diabetes. Aspectos clínicos e laboratoriais do diagnóstico do diabetes e pré-diabetes. Cap. 2. In: Diabetes na prática clínica; 2015 – e-book 2.0 ed. Disponível em: <http://ebook.diabetes.org.br/>. (Acesso em: 28 fev 2015.)
32. Sølvik UØ, Røraas T, Christensen NG, Sandberg S. Diagnosing diabetes mellitus: performance of hemoglobin A1C point of care instruments in general practice offices. Clin Chem. 2013;59(12):1790-801.
33. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin--dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Eng J Med. 1993;329(14):977-86.
34. U.S. Food and Drug Administration. Clinical accuracy requirements for point of care blood glucose meters. Disponível em: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/Workshops-Conferences/ucm187406.htm>. (Acesso em: 22 mar 2015.)
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients type 2 diabetes (UKPDS33). Lancet. 1998;352:837-53.

36. Velazquez DM, Climent C. Comparison of outpatient point of care glucose testing vs venous glucose in the clinical laboratory. PR Health Sci J. 2003;22:358-9.
37. Warner JV, Wu JY, Buckingham N, McLeod DS, Mottram B, Carter AC. Can one point-of--care glucose meter be used for all pediatric and adult hospital patients? Evaluation of three meters, including recently modified test strips. Diabetes Technol Ther. 2011;13(1):55-62.
38. Wittenberg DF, Torblanche A, Smuts I, Opperman J. Unsuitable blood glucose measuring devices in neonatal or pediatric acute care. S Afr Med J. 2007;97(12):1231.

8.1.2 Glicemia hospitalar: aspectos laboratoriais

INTRODUÇÃO

O TESTE LABORATORIAL remoto (TLR) de glicemia capilar (GC) é, sem dúvida, o mais utilizado no ambiente hospitalar. Isso pode ser explicado pela elevada prevalência de diabete melito (DM) e pela necessidade do controle glicêmico em pacientes internados. Essa necessidade está alicerçada em uma série de estudos que indicam que o controle glicêmico está associado a melhor prognóstico em pacientes internados, portadores de diversas patologias, independentemente do diagnóstico prévio de diabete.

No mundo, acredita-se que 387 milhões de pessoas sejam portadoras de DM. A International Federation of Diabetes estima que o Brasil tenha 12 milhões de portadores de DM, sendo mais de 90% portadores de DM tipo 2. Além disso, 38% dos pacientes admitidos em hospital apresentam hiperglicemia, e 1/3 deles não tem diagnóstico prévio de DM.

Uma série de fatores levam à hiperglicemia em pacientes internados: além da própria DM já instalada, a liberação de hormônios de estresse, o uso de medicações e a liberação de catecolaminas inflamatórias são os principais mecanismos causadores de estresse hiperglicêmico durante a permanência hospitalar. A hiperglicemia aumenta a suscetibilidade a infecções, além de provocar distúrbios hidreletrolíticos, disfunção endotelial, intensificação do processo inflamatório e fenômenos trombóticos. Essas complicações, por sua vez, levam a pior prognóstico e maiores morbidade e mortalidade nos pacientes.

Diante desse cenário de elevada prevalência de DM e da necessidade de controle glicêmico efetivo em pacientes não diabéticos internados em instituições hospitalares, é fácil compreender por que o TLR é o mais utilizado em

ambiente hospitalar. Nos Estados Unidos, o TLR para GC representa 74,4% dos testes em ambiente hospitalar (Tabela 1). Apesar de não existirem dados nacionais, estima-se que o percentual seja bem superior no Brasil, em razão do menor acesso aos outros TLR no país, quando comparado ao mercado americano.

TABELA 1 Percentual de testes laboratoriais remotos (TLR) por tipo

Tipo de TLR	Percentual
Gasometria e eletrólitos	5,5%
Gasometria, eletrólitos e troponina	1,4%
Testes de gravidez	2,2%
Glicemia capilar	74,4%
Drogas de abuso	0,1%
Hemoglobina glicada	0,3%
Testes de uroanálise	15,8%
Cetonemia	0,3%

Fonte: adaptada de O'Kane et al., 2011.

SELEÇÃO DOS INSTRUMENTOS

No mundo, uma série de organizações tem demonstrado interesse em regulamentar o desempenho analítico e o uso dos equipamentos destinados à determinação da GC.

Até o ano de 2012, a International Organization for Standardization (ISO), o Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) e a Food and Drug Administration (FDA) especificavam que a variação máxima dos glicosímetros deveria ser de 15 mg/dL para resultados < 75 mg/dL e de 20% para resultados ≥ 75 mg/dL. Essas organizações preconizavam que pelo menos 95% dos resultados deveriam estar dentro dessa faixa de variação considerada aceitável.

No ano de 2013, dois novos documentos foram publicados, um pela ISO e outro pela CLSI. A nova versão da ISO 15197 propõe que os equipamentos atendam a dois critérios: ≥ 95% dos resultados precisam apresentar variação inferior a 15 mg/dL para resultados abaixo de 100 mg/dL ou variação inferior a 15% quando os resultados forem superiores a 100 mg/dL; e mais

de 99% dos resultados devem situar-se entre as zonas A e B da grade de erro para DM tipo 1, conforme definição em consenso específico. O novo documento do CLSI, o *Guideline POCT12*, preconiza que ≥ 95% dos resultados apresentem variação inferior a 12 mg/dL para resultados abaixo de 100 mg/dL ou variação inferior a 12,5% quando os resultados forem superiores a 100 mg/dL e que ≥ 98% dos resultados não variem mais que 15 mg/dL para resultados de 75 mg/dL ou variem menos que 20%, quando os resultados forem ≥75 mg/dL.

Além das especificações técnicas de desempenho analítico sugeridas por essas organizações, é fundamental cumprir em todos os aspectos a legislação vigente no país que regula o uso dos TLR, a RDC n. 302/2005, posteriormente complementada pela nota técnica n. 39/2014.

Diante do exposto, é recomendável que a seleção dos equipamentos para uso em ambiente hospitalar leve em consideração o desempenho analítico dos instrumentos e, principalmente, permita e/ou facilite o cumprimento integral da RDC n. 302/2005. Nesse contexto, os equipamentos com conectividade com os sistemas de informação laboratorial (SIL) e com o sistema de prontuário eletrônico apresentam grande vantagem, pois podem facilitar a sistemática de liberação de resultados provisórios, a comunicação de resultados críticos, a liberação de laudos por profissionais habilitados que determinem as limitações diagnósticas do método e o registro dos controles de qualidade. Além disso, os equipamentos com conectividade podem fazer o controle de permissão do uso dos aparelhos de GC associado ao processo de educação permanente dos usuários do TLR, garantindo que apenas usuários habilitados os manipulem. Cada um desses aspectos será comentado em tópicos específicos neste capítulo.

Vale ressaltar que, a despeito das vantagens explicitadas anteriormente, deve ficar claro que os equipamentos com conectividade não são a única forma de atender às normas da RDC n. 302/2005, nem que a simples implementação de equipamentos com esse recurso garante o cumprimento das normas. Além disso, apesar de mais trabalhosos e com mais possibilidades de falha, equipamentos sem esse recurso podem atender os itens da RDC em questão.

Outros requisitos ainda podem ser necessários para atendimento das normas de acreditação específicas de programas como do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), do Colégio Americano de Patologistas (CAP) e/ou da Joint Commission on Accreditation of Healthcare

Organizations (JCAHO). Em especial, o PALC elaborou quesitos específicos em harmonia com a RDC para facilitar o entendimento e garantir a qualidade do processo e a segurança do paciente em todas as etapas de execução dos TLR.

CONFECÇÃO DOS DOCUMENTOS E/OU PROCEDIMENTOS

O primeiro passo que visa à implantação de um processo seguro de dosagem de GC é a elaboração dos documentos. O documento mais importante a ser confeccionado é o procedimento operacional padrão (POP) do TLR de GC, que pode ser feito utilizando o padrão institucional para esse tipo de documento ou um padrão de POP de TLR de alguma instituição acreditadora. Na Tabela 1, estão dispostas as estruturas do modelo de POP proposto pelo Royal College of Pathologists especificamente para TLR e o modelo PALC para todos os testes realizados.

É imprescindível que o documento abranja os seguintes conteúdos: a orientação relativa às suas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica; a sistemática de registro e liberação de resultados provisórios; o procedimento para comunicação de resultados potencialmente críticos; a sistemática de revisão de resultados e liberação de laudos por profissional habilitado, que determinem as limitações diagnósticas do método; os procedimentos para a realização dos controles de qualidade interno e externo (CIQ e CEQ), sua forma de registro, bem como possíveis ações diante de um resultado de controle inadequado; e, por fim, o processo de promoção da educação permanente para os usuários dos equipamentos de TLR e registros das ações. O POP de GC deve estar disponível nos locais de execução dos TLR.

Além do POP abordado anteriormente, é necessário que o laboratório clínico possua uma lista de TLR executados e que ela esteja disponível sempre que requisitada pela autoridade sanitária local.

Outros documentos podem conter parte desse processo e/ou serem referenciados no POP de GC, dentre os quais podem ser citados "Manual de qualidade", "Manual de coleta", "POP de comunicação de resultados críticos" e "Protocolo institucional de controle glicêmico", além de formulários de registros de resultados, controles de qualidade e treinamentos.

TABELA 2 Modelos de estrutura de procedimento operacional padrão (POP)

Royal College of Pathologists específico para TLR	PALC procedimentos gerais
I. Introdução	Finalidade do método ou sistema analítico
II. Princípio analítico	Princípio do método ou sistema analítico
III. Tópico de saúde ocupacional (inclui cuidados com substâncias tóxicas, descarte de resíduos, controle de infecção e comunicação de incidentes)	Especificações de desempenho relacionadas às finalidades de uso, informando, quando aplicável, linearidade, imprecisão, exatidão relativa da medição (veracidade), erro total, limite de detecção (sensibilidades analítica e funcional), intervalo de edição, sensibilidade e especificidade, entre outras
IV. Considerações pré-analíticas	Amostra primária, recipiente e aditivo
V. Equipamento	Equipamentos necessários
VI. Reagentes, padrões, controle e garantia da qualidade	Procedimentos de calibração (incluindo a rastreabilidade metrológica, quando aplicável)
VII. Procedimento analítico	Etapas do procedimento técnico
VIII. Análise da amostra	Fontes potenciais de variabilidade
IX. Cálculo de resultados	Procedimentos para o controle interno da qualidade (CIQ)
X. Desempenho analítico	Procedimentos para a avaliação externa da qualidade (AEQ)
XI. Manutenção	Interferências (p.ex., bilirrubina, hemólise, lipemia) e potenciais causas de resultados falso-positivos e falso-negativos
XII. Registros	Fórmulas de cálculo dos resultados com exemplos
XIII.	Intervalos biológicos de referência (valores de referência)
XIV.	Intervalo reportável
XV.	Valores críticos
XVI.	Interpretação clínica dos resultados
XVII.	Precauções de segurança

SISTEMÁTICA DE REGISTRO DE RESULTADOS PROVISÓRIOS, LIBERAÇÃO DE LAUDOS DEFINITIVOS E COMUNICAÇÃO DE RESULTADOS CRÍTICOS

Neste tópico, serão abordados o registro de resultados provisórios e a liberação de laudos definitivos com o uso de equipamentos que permitam a comunicação de dados com o sistema de prontuário eletrônico e o SIL e uma forma de atender esse requisito utilizando equipamentos sem essa ferramenta e que não possibilitam a interface. Será ainda abordada a comunicação de resultados potencialmente críticos.

A utilização de equipamentos com conectividade com os sistemas de informação permite que, em tempo real, os dados relativos aos resultados da GC sejam transmitidos para outros *softwares*. Logo, o desejável é que os resultados possam ser enviados para o sistema de prontuário eletrônico no campo de dados vitais e também que sejam enviados automaticamente para o SIL no campo específico para cada dado no laudo do exame laboratorial.

O simples envio do dado numérico do resultado da GC para o prontuário eletrônico não é suficiente. Ele deverá ser acompanhado do registro da data e da hora da realização do exame e da identificação do profissional responsável pela realização do teste. Além dessas informações, que devem ser transmitidas para o prontuário eletrônico no formulário de registro de dados vitais e que garantem a rastreabilidade do processo, é desejável que, para valores fora da faixa estabelecida no protocolo de controle glicêmico institucional, o registro seja acompanhado da informação de uma conduta em relação ao resultado, mesmo que ela seja apenas a comunicação ao médico ou ao enfermeiro responsável pelo paciente. Os equipamentos de TLR para dosagem de GC, que permitem a comunicação com os sistemas de informação, também permitem que sejam cadastradas em seus *softwares* algumas condutas terapêuticas padronizadas, as quais podem ser transmitidas para um campo de observação tanto do prontuário eletrônico como do laudo do SIL. A Tabela 3 apresenta algumas condutas para os casos de hipoglicemia e hiperglicemia.

É importante ressaltar que a transmissão dos dados para o prontuário eletrônico deve ser feita o mais breve possível. Atualmente, ela pode ser efetivada com o retorno dos equipamentos para sua base de recarga. Existem equipamentos disponíveis no mercado nacional com a possibilidade de transmissão de dados através de redes sem fio, porém, para a utilização desse recurso, é necessária a autorização da Agência Nacional de Telecomunicações (Anatel) e, até o momento, nenhum fabricante tem essa permissão.

TABELA 3 Exemplos de conduta em casos de hipoglicemia e hiperglicemia

Hipoglicemia	Hiperglicemia
Oferecer refeição imediatamente	Administrar insulina regular subcutânea ou hipoglicemiante oral conforme prescrição médica
Administrar glicose hipertônica conforme prescrição médica	Iniciar insulinoterapia venosa
Diminuir a vazão da insulinoterapia venosa para 0,5 mL/h	Manter uso de insulinoterapia venosa
Iniciar soro glicosado contínuo conforme prescrição médica	Sem indicação de conduta, orientado por médico plantonista
	Iniciar soroterapia conforme prescrição médica

A garantia do registro no formulário de dados vitais no prontuário eletrônico é fundamental para a segurança do paciente, pois as condutas clínicas são tomadas com base nesse registro. Isso quer dizer, na prática, que a equipe de assistência nas diversas unidades do hospital não aguarda a liberação do laudo laboratorial definitivo por profissional habilitado para estabelecer a conduta. Ela é, na maioria das vezes, tomada imediatamente após a visualização dos resultados na tela do equipamento, e isso ocorre por dois motivos: a glicose em valores extremos pode ameaçar a vida dos pacientes e a abordagem clínica e terapêutica da hiperglicemia ou hipoglicemia no âmbito hospitalar não permite a obtenção de amostras para a realização de todas as dosagens pelo método laboratorial de referência.

Conforme especificado na RDC n. 302/2005, a realização de TLR está condicionada à emissão de laudos que determinem suas limitações diagnósticas e a outras condições estabelecidas para os demais laudos laboratoriais na mesma resolução; além disso, o laudo relativo ao TLR deve ser liberado por profissional habilitado. Visando a atender a essa demanda, a interface dos dados relativos ao resultado do teste deve ser acompanhada por registro de data e hora da realização do exame, da identificação do profissional responsável pela realização do teste e da informação de uma conduta em relação ao resultado, quando ele estiver fora da faixa estabelecida no protocolo institucional de controle glicêmico. Além dos dados mencionados, os laudos devem conter os seguintes itens: a) identificação do laboratório; b) endereço e telefone do laboratório; c) identificação do responsável técnico (RT); d) número de registro do RT no

respectivo conselho de classe profissional; e) identificação do profissional que liberou o exame; f) número de registro do profissional que liberou o exame no respectivo conselho de classe do profissional; g) número de registro do laboratório clínico no respectivo conselho de classe profissional; h) nome e registro de identificação do cliente no laboratório; i) data da coleta da amostra; j) data de emissão do laudo; k) nome do exame, tipo de amostra e método analítico; l) resultado do exame e unidade de medição; m) valores de referência, limitações técnicas da metodologia e dados para interpretação; n) observações pertinentes.

Em especial para os TLR, as limitações técnicas devem estar destacadas nos laudos. No caso da GC, a linearidade do teste e a faixa de hematócrito, na qual o teste apresenta resultados validados, devem ser explicitadas nos laudos. Outros interferentes sabidamente conhecidos devem ser explicitados da mesma forma, dependendo do método ou das características epidemiológicas da instituição. Por exemplo, valores de bilirrubina que interfiram no teste em uma instituição que atenda grande volume obstétrico e neonatal ou valores de creatinina que interfiram no teste em um hospital com elevada prevalência de doentes renais crônicos. Outra limitação que pode ser inserida no laudo definitivo é a interferência do estado hemodinâmico do paciente, assim como hipotensão e hipoperfusão tecidual são preditoras de discrepância no resultado de GC.

Por fim, os laudos, bem como dados brutos das análises, devem ser arquivados pelo prazo de 5 anos, de forma recuperável e que garanta a sua rastreabilidade.

A realização de testes em equipamentos sem conectividade requer a elaboração de planilhas manuais para o acompanhamento do processo e a garantia da segurança do paciente. As planilhas devem ser confeccionadas no padrão institucional e ter campos de tamanho adequados para as anotações dos resultados, do número de registro e/ou da identificação do paciente com seu nome completo, da data e da hora da realização do TLR e da identificação do profissional responsável pela realização do teste, além, é claro, de um campo de observação para que possa ser relatado qualquer fato relevante em relação à execução de cada teste, inclusive as condutas tomadas diante de um resultado fora da faixa estabelecida no protocolo institucional de controle glicêmico. Os resultados devem ser também reportados no campo de dados vitais do prontuário o mais breve possível, pois é desse documento que a equipe multidisciplinar extrai as informações para a tomada de conduta nos pacientes.

Periodicamente, as planilhas devem ser recolhidas e enviadas ao laboratório para que sejam elaborados os laudos e, então, liberados por profissionais

habilitados. Os laudos devem conter detalhes dos mesmos itens já descritos anteriormente para os equipamentos com possibilidade de interface.

A comunicação de resultados críticos deve seguir a política ou o procedimento institucional para esse fim; caso inexista essa política ou procedimento, o processo pode estar descrito no POP de GC. As faixas consideradas críticas devem estar estabelecidas no documento institucional de controle glicêmico; caso não se tenha o documento elaborado, elas também podem ser estabelecidas no POP de GC e, obrigatoriamente, validadas pelo corpo clínico institucional.

A comunicação do resultado crítico deve ser feita pelo profissional que executou o teste, o mais breve possível, para o médico e/ou enfermeiro responsável pelo paciente. A comunicação deve ser clara, e é recomendável que ela seja registrada em prontuário, explicitando o momento da comunicação e a identificação do profissional que foi comunicado. O resultado numérico precisa ser informado e acompanhado da unidade de medicação e de qualquer observação relevante observada durante a execução do teste. A segurança do processo de comunicação, quando verbal, pode ser garantida, solicitando que o receptor tome nota em prontuário de todas as informações e, em seguida, realize a leitura das anotações para que o emissor possa conferir os dados.

CONTROLE DA QUALIDADE ANALÍTICO

Como qualquer outro teste laboratorial, a realização de CIQ e CEQ é obrigatória para a GC. A realização dos CIQ deve seguir, no mínimo, as instruções formais do fabricante e estar detalhada no POP de GC. Todos os equipamentos de GC utilizados na instituição devem ser avaliados com CIQ. Registrar e guardar os documentos relativos a essa atividade também são atividades obrigatórias. Em relação ao CEQ, ele deve ser prioritariamente realizado por intermédio de fornecedores de testes de proficiência na periodicidade indicada pelo fornecedor.

Alguns sistemas de gerenciamento dos TLR permitem que os testes de CIQ sejam automaticamente identificados e avaliados. Nesse caso, o ideal é que as regras de aceitação dos controles sejam inseridas no sistema e que o programa desabilite automaticamente equipamentos que tenham seu CIQ fora da faixa e/ou dos critérios aceitáveis. É possível, ainda, determinar nesses sistemas a periodicidade obrigatória da realização dos CIQ e fazer automaticamente o bloqueio das máquinas quando expirado o prazo de validação do CIQ. Essas duas ações ajudam a garantir a segurança do processo e evitam que equipamentos não validados sejam utilizados para a realização de testes que definam conduta imediata

nos pacientes internados. Outro aspecto muito relevante, que corrobora com a utilização de sistemas que permitem a avaliação e o bloqueio automático e/ou remoto dos equipamentos de TLR, é que, na grande maioria das vezes, a equipe de enfermagem é a responsável pela execução do teste e do CIQ, e ela, em geral, não tem conhecimento acerca da avaliação dos resultados de CIQ.

A execução do CIQ, em equipamentos que não estejam associados a sistemas de gerenciamento que o avaliem automaticamente, pode ser realizada por meio de planilhas nos locais de execução do TLR. Essa forma de execução é mais trabalhosa e mais suscetível a falhas, porém não inviabiliza a garantia de qualidade do processo. As planilhas devem ser confeccionadas no padrão institucional, ter campos de tamanho adequados para as anotações dos resultados do CIQ com respectivo lote, data e hora da realização do teste, identificação do profissional responsável pela realização do teste, campo de observação para que possa ser relatado qualquer fato relevante em relação à execução do CIQ, inclusive as condutas tomadas após resultados fora das faixas estabelecidas como aceitáveis, além, é claro, da faixa de referência aceitável para cada nível e cada lote em uso do CIQ. Nesse cenário, é fundamental que a equipe seja muito bem treinada para as condutas diante de um resultado inadequado de CIQ. Se possível, equipamentos validados de reserva devem estar disponíveis para a substituição de equipamentos não validados.

A realização do CEQ deve ser feita da mesma forma que outros testes laboratoriais, e os operadores rotineiros devem ser incumbidos de realizá-lo. Nesse caso, membros da equipe de enfermagem devem realizar o teste nos diversos equipamentos de GC da instituição. O envio dos dados para os fornecedores de testes de proficiência pode ser feito pelo laboratório clínico. A avaliação desses resultados deve ser compartilhada com a equipe multidisciplinar envolvida no processo.

EDUCAÇÃO PERMANENTE E TREINAMENTO DAS EQUIPES

O processo de promoção e manutenção dos registros da educação permanente para os usuários de equipamentos de TLR também é responsabilidade do laboratório clínico. Em relação à GC, o ideal é que seja definida uma periodicidade de treinamento dos usuários, e ele seja incluído no planejamento anual institucional. Em virtude do grande número de indivíduos a ser treinados (quase a totalidade da equipe de enfermagem do hospital), o ideal é que o primeiro treinamento seja dividido em várias turmas e que ele seja realizado no local de

execução do TLR durante o horário de trabalho dos colaboradores. Retreinamentos podem ser realizados presencialmente e/ou por intermédio de plataformas de ensino a distância, periodicamente. Em razão da elevada rotatividade dos colaboradores da área de saúde, em especial os técnicos de enfermagem, é necessário ter um planejamento para o treinamento dos novos colaboradores admitidos para essa e outras funções que manipulem os equipamentos de GC. Recomenda-se que, durante o treinamento inicial dos novos colaboradores responsáveis pela manipulação dos equipamentos de GC, o treinamento para a execução do teste seja ministrado e registrado. Como a manutenção dos registros é de responsabilidade do laboratório clínico, as listas de presença dos treinamentos devem estar arquivadas em local em que possam ser acessadas durante auditorias ou visitas de autoridades sanitárias.

RASTREABILIDADE DO PROCESSO

Conforme abordado neste capítulo, a interface dos equipamentos com o SIL e com o prontuário eletrônico é uma ferramenta que facilita o cumprimento dos dispositivos da RDC n. 302/2005, permite a rastreabilidade, reforça a segurança do processo de mensuração da GC e, consequentemente, das condutas tomadas com base nos resultados desse exame.

Utilizar todos os recursos disponíveis em cada plataforma de realização de TLR de GC para garantia da segurança do processo é primordial. Assim, recomenda-se que: o acesso à realização dos testes de GC seja feito por meio da leitura de código de barras do crachá dos usuários, assim somente usuários cadastrados no sistema poderão proceder com as dosagens; o gerenciamento dos lotes de insumos também seja realizado pela leitura de código de barras das tiras reagentes e que lotes de tira não validados ou vencidos sejam automaticamente rejeitados; a identificação do paciente seja feita pela leitura do código de barras da pulseira identificadora; os equipamentos que não estiverem com o CIQ realizado e validado sejam automaticamente bloqueados; e que todos os registros mencionados estejam disponíveis para consulta. A utilização desses recursos ajuda a garantir a rastreabilidade do processo. Os equipamentos com conectividade dispõem de sistemas de gerenciamento que possuem todas essas ferramentas.

Para equipamentos que não dispõem desse recurso, as planilhas de resultados, de controle de qualidade e outros documentos serão as evidências e os registros de todas as fases do processo. Os formulários devem conter as informações necessárias para a garantia da rastreabilidade do processo.

PROCESSO PRÁTICO DE VINCULAÇÃO DO TESTE LABORATORIAL REMOTO DE GLICEMIA CAPILAR AO LABORATÓRIO CLÍNICO

A vinculação do TLR de GC ao laboratório clínico em hospitais requer uma interação muito grande com a equipe assistencial, em especial com a equipe de enfermagem. Principalmente em instituições nas quais o processo de realização do teste de GC não tenha participação do laboratório clínico, a vinculação pode se tornar um momento de conflito. Esse conflito pode ser gerado pela necessidade de execução de mais uma atividade por parte da enfermagem, como a realização dos controles de qualidade.

Nesses casos em que o laboratório não tenha participação na realização do teste de GC, após uma visita de uma instituição acreditadora ou após uma visita da autoridade sanitária, é notificada a necessidade de vinculação do teste com o laboratório clínico, conforme estabelecido na RDC n. 302/2005. Nesse momento, é desejável que um plano de implementação seja elaborado. O envolvimento da coordenação geral de enfermagem é fundamental para o sucesso dessa implantação. Os líderes das equipes de enfermagem têm de perceber as vantagens do novo processo. O principal ponto a ser esclarecido é a necessidade de realização dos controles de qualidade, pois eles, em geral, não são realizados quando o TLR de GC não está vinculado ao laboratório clínico. Além do esclarecimento desse ponto, nos casos em que não há conectividade e em que se pretenda implantar equipamentos com essa ferramenta, podem ser levantados os ganhos operacionais, como o preenchimento automático do prontuário eletrônico e a garantia de rastreabilidade de todo o processo. O engajamento das lideranças de enfermagem talvez seja o ponto mais crítico a ser superado durante o processo de vinculação do teste de GC ao laboratório clínico.

A equipe médica e a do setor de tecnologia da informação (TI) também participam ativamente do processo e devem participar da fase de planejamento, pois isso facilitará o engajamento das equipes no momento da vinculação da GC ao laboratório clínico. A equipe médica estará envolvida na determinação das faixas de resultados críticos, na definição da forma de comunicação e nas condutas adotadas em relação aos resultados. Já a equipe de TI fará o desenvolvimento da comunicação entre os sistemas, tendo de interagir, na maioria das vezes, com a equipe de suporte do fornecedor dos equipamentos de GC e com a equipe de suporte do fornecedor do SIL e/ou do sistema de prontuário eletrônico para desenvolver a interface. A participação de todas essas lideranças no processo de planejamento é a melhor forma de obter o engajamento das equipes na fase de implantação.

A execução da implantação pode ser iniciada em enfermaria ou unidade fechada, como um projeto piloto. No piloto, será implantado o novo fluxo previamente planejado. Nesse momento, as fragilidades e as falhas do processo aparecerão e deverão ser tratadas antes da implantação nas demais unidades da instituição. Somente após a validação do novo fluxo e a correção das falhas detectadas no projeto piloto, é recomendada a implantação nas demais unidades da instituição.

CONCLUSÕES

A vinculação do teste de GC ao laboratório clínico é, além de uma exigência da RDC n. 302/2005, uma forma de garantir a segurança do paciente e a qualidade do processo. Essa garantia é construída por meio da seleção de equipamentos adequados; da elaboração documentos consistentes; de uma sistemática segura de registros de resultados provisórios, da liberação de laudos definitivos e da comunicação de resultados críticos; da realização regular dos CIQ e CEQ; da promoção da educação permanente de todos os envolvidos no processo; e de sua rastreabilidade. A implantação do TLR vinculada ao laboratório clínico pode ser facilitada com o planejamento e o engajamento de múltiplas equipes, em especial, a equipe de enfermagem. Por fim, o uso de equipamentos com conectividade e a exploração de todos os seus recursos facilitam muito o atendimento das normas da RDC e podem promover a segurança e a qualidade do processo. No entanto, a simples disponibilização desse tipo de aparelho não é garantia do cumprimento das normas. Além disso, apesar de mais trabalhosos e com mais possibilidades de falha, equipamentos sem esse recurso podem atender os itens da RDC com qualidade e segurança e, por ter menor custo, eles podem ser a única opção para uma série de instituições no país.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernhardt P. FDA perspective: FDA evaluation of point of care blood glucose meters in FDA/CDRH public meeting: blood glucose meters. (March 16 and 17 2010). Disponível em: <http://www.fda.gov/medicaldevices/newsevents/workshopsconferences/ucm187406.htm>. (Acesso em: 22 abr 2015.)

2. Brasília (Distrito Federal). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RES_302B.pdf>. (Acesso em: 22 abr 2015.)

3. Brasília (Distrito Federal). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica n. 39/2014. Esclarecimentos sobre a RDC n. 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/anvisa_nota_39_10set2014.pdf>. (Acesso em: 22 abr 2015.)

4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet. 2000;355(9206):773-8.

5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32(10):2426-32.

6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Point-of-care blood glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline. 2.ed. CLSI document C30-A2, 2002.

7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Point-of-care blood glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline. 3.ed. CLSI document POCT12-A3, 2013.

8. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, Baudin OT, Longuet OH, Calvat SN. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):400-5.

9. Ekoé JM, Rewers M, Williams R, Zimmet P. The epidemiology of diabetes mellitus. 2.ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.

10. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. Diabetes Care. 2004;27(2):461-7.

11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Belgium: IDF, 2014. Disponível em: <http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf>. (Acesso em: 22 abr 2015.)

12. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems –requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (final draft ISO/FDIS 15197:2013). International Organization for Standardization, v. 1, n. 1, 2013.

13. International Organization for Standardization. In-vitro diagnostic test systems - requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197, v. 1, n.1, 2003.

14. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. N Engl J Med. 2010;363(26):2540-6.

15. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation. 1999;99(20):2626-32.

16. O'Kane MJ, McManus P, McGowan N, Lynch PL. Quality error rates in point-of-care testing. Clin Chem. 2011;57(9):1267-71.

17. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. Diabetes Care. 2000;23(8):1143-8.
18. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos - Norma 2013. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/Norma_palc2013_web.pdf>. (Acesso em: 22 abr 2015.)
19. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):978-82.
20. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. J Trauma. 2003;55(1):33-8.

8.1.3. Glicemia hospitalar: aspectos clínicos

INTRODUÇÃO

Na atualidade, tem sido observado interesse crescente pela glicemia hospitalar, cujas alterações podem estar associadas a desfechos desfavoráveis, incluindo óbito. Evidências científicas corroboram o fato de que o adequado controle glicêmico hospitalar está associado à redução da morbidade e da mortalidade em pacientes diabéticos e não diabéticos. Nesse contexto, a monitoração da glicemia e o manejo adequado das alterações glicêmicas têm extrema importância na assistência ao paciente internado.

IMPORTÂNCIA DA GLICEMIA NO PACIENTE INTERNADO

A relação entre glicemia e doença aguda é complexa. A hiperglicemia, que é um fenômeno frequente em ambiente hospitalar, pode ocorrer como descompensação do diabetes em pacientes com ou sem diagnóstico prévio, ou durante uma doença aguda em pacientes previamente normoglicêmicos; nesse caso, é chamada de hiperglicemia de estresse.

A hiperglicemia no ambiente hospitalar pode resultar de inúmeros fatores: resposta endocrinometabólica ao estresse cirúrgico ou às doenças agudas com aumento de epinefrina e cortisol, resistência insulínica e aumento da produção endógena de glicose; terapia com glicocorticoide; uso de aminas vasoativas; nutrição enteral e parenteral; inatividade física. A hiperglicemia grave pode ter efeitos deletérios, por promover disfunção endotelial, redução da função imune, aumento de fatores pró-coagulantes, redução da cicatrização de feridas, distúrbios hidreletrolíticos e ter potencial de exacerbar isquemia miocárdica e cerebral.

Diversos estudos demonstraram que hiperglicemia esteve associada a desfechos desfavoráveis em pacientes críticos e não críticos. A hiperglicemia na admissão e durante a internação esteve associada ao aumento da mortalidade e a complicações em pacientes com doenças cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). Resultados similares foram encontrados em pacientes críticos com sepse, pós-cirúrgicos e também nos pacientes não críticos. Ademais, essas observações não estão restritas aos diabéticos. Na realidade, os efeitos da deletérios da hiperglicemia são ainda mais pronunciados em pacientes sem diabete que desenvolvem hiperglicemia de estresse.

Existem, entretanto, controvérsias na literatura sobre o valor de corte de glicemia que impõe maior risco. As recomendações atuais definem hiperglicemia hospitalar como glicemia maior do que 140 mg/dL e defendem que glicemias persistentemente acima desse valor devem ser evitadas. Na presença de hiperglicemia hospitalar, a hemoglobina glicada (A1C) deve ser solicitada a fim de auxiliar no diagnóstico de diabetes melito (DM) prévio desconhecido (A1C ≥ 6,5%) e avaliar controle glicêmico em pacientes com diabete.

Hipoglicemia hospitalar é definida como glicemia menor do que 70 mg/dL, e hipoglicemia grave, como glicemia menor do que 40 mg/dL e/ou com rebaixamento de nível de consciência. Hipoglicemia também está relacionada a desfechos desfavoráveis e deve ser evitada no ambiente hospitalar. Ela pode estar associada a complicações como alterações neurológicas, exacerbação de isquemia miocárdica e cerebral, insuficiência respiratória e aumento da mortalidade em pacientes internados.

A importância da variabilidade glicêmica tem sido demonstrada também em ambiente hospitalar. Pacientes diabéticos e sem diabetes com maior variabilidade glicêmica durante internação apresentaram maior mortalidade, mesmo que as glicemias médias estejam dentro da normalidade, segundo estudos recentes. Dessa forma, variabilidade glicêmica também deve ser evitada no ambiente hospitalar, o que pode ser conseguido por meio de monitoração frequente da glicemia, respeito aos horários de aplicação de insulina e atenção à dieta.

CONTROLE GLICÊMICO INTRA-HOSPITALAR E DESFECHOS CLÍNICOS

Intervenções direcionadas à redução da glicemia em pacientes hospitalizados têm demonstrado benefícios em diversos estudos. O clássico estudo de

van den Berghe, em 2001, demonstrou redução da mortalidade em 36% e morbidade em pacientes admitidos em unidade intensiva pós-cirúrgica sob ventilação mecânica submetidos ao controle glicêmico intensivo com insulina venosa, com o objetivo de manter a glicemia entre 80 e 110 mg/dL em comparação com grupo convencional, com glicemia entre 180 e 215 mg/dL. O estudo de Krinsley, em 2004, também evidenciou redução da mortalidade em UTI clínica e cirúrgica nos pacientes submetidos ao protocolo de insulina intensiva com alvo de glicemia menor que 140 mg/dL com baixo percentual de hipoglicemia. Da mesma forma, o estudo DIGAMI evidenciou melhores desfechos em pacientes com IAM submetidos ao controle glicêmico intensivo na fase aguda com objetivo de manter glicemia entre 126 e 196 mg/dL. Esses benefícios na redução da mortalidade, entretanto, não foram confirmados nos estudos DIGAMI 2 e de van den Berghe em 2006, que avaliaram pacientes em insulinoterapia intensiva com o objetivo de manter a glicemia entre 90 e 126 mg/dL e entre 80 e 110 mg/dL, respectivamente, apesar de ter sido observada a redução na morbidade. Outros estudos também mostraram benefícios duvidosos. De fato, os estudos que avaliam controle glicêmico intra-hospitalar são heterogêneos em relação à seleção de pacientes, alvos glicêmicos e protocolos de tratamento, o que dificulta a comparação entre eles e explica a diversidade de resultados. O NICE-SUGAR, um estudo controlado, randomizado e multicêntrico, avaliou 6.104 pacientes em UTI mista e comparou o controle glicêmico intensivo com alvo de glicemia de 81 a 108 mg/dL alcançado por meio do uso de insulina venosa com controle convencional, tendo alvo de glicemia de 144 a 180 mg/dL. Os resultados foram surpreendentes, tendo sido observada a redução da sobrevida no grupo intensivo com um aumento na frequência de hipoglicemia. O estudo sugere que a normoglicemia atingida no grupo intensivo (glicemia média 115 mg/dL) não deve ser objetivada pela falta de benefícios em relação ao grupo-controle, que já apresentava bom controle glicêmico (glicemia média de 145 mg/dL). Ademais, o controle glicêmico estrito pode conferir elevado risco de hipoglicemia grave, o que deve ser evitado. Os achados foram corroborados por duas diferentes metanálises.

Dessa forma, o consenso atual é de que hiperglicemia deve ser evitada e tratada, estando as principais controvérsias nos alvos de glicemia a serem alcançados. As evidências científicas sugerem que deve ser mantido o bom controle glicêmico durante a internação, porém alvos glicêmicos muito rigorosos almejando normoglicemia precisam ser evitados. Especial atenção deve ser dada aos riscos da hipoglicemia, e as estratégias para controle da glicemia precisam evitar hipoglicemia

e variabilidade glicêmica. Para isso, os meios para controle da glicemia requerem que ela seja cuidadosamente avaliada e monitorada com frequência.

CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES CRÍTICOS

As recomendações atuais são iniciar terapia com insulina venosa na presença de glicemias sustentadas acima de 180 mg/dL e manter glicemias entre 140 e 180 mg/dL, sendo maiores os benefícios nos limites inferiores desses alvos. Não são recomendadas as estratégias terapêuticas que objetivem manter as glicemias menores do que 110 mg/dL.

No paciente crítico, a insulina venosa é a melhor opção terapêutica para controle glicêmico. Deve ser utilizada em infusão contínua com solução de insulina regular, que por via intravenosa tem rápido início de ação, ausência de pico e meia-vida curta, o que facilita ajustes rápidos na taxa de infusão. Insulina subcutânea deve ser evitada pela absorção errática da via subcutânea na vigência de instabilidade hemodinâmica. Recomenda-se a utilização de acessos venosos distintos para a infusão de soluções para hidratação, reposição eletrolítica e administração de medicamentos, para que eles não influenciem a infusão de insulina. A taxa de infusão de insulina deve ser ajustada a cada hora de acordo com a glicemia do paciente. Medidas da glicemia em intervalos de 1 hora devem ser realizadas, podendo aumentar os intervalos para 2 horas quando as glicemias estiverem estáveis.

Monitoração de glicemia pode ser realizada com teste laboratorial remoto (TLR) por meio do uso de glicosímetros na beira do leito, utilizando fonte de sangue arterial ou venoso. Pode haver diferenças na glicemia do sangue arterial para o venoso de 3 a 5 mg/dL, por isso recomenda-se utilizar sempre a mesma fonte para medida da glicemia. A fonte capilar deve ser evitada no doente crítico, principalmente na presença de instabilidade hemodinâmica e uso de drogas vasoativas. Um estudo avaliou a acurácia do uso de glicosímetros à beira do leito em pacientes críticos, utilizando glicemia capilar e glicemia de sangue total obtidas de fonte arterial ou venosa em comparação com os resultados de glicemia laboratorial. Foram observados resultados discrepantes em 15% dos exames que utilizaram glicemia capilar, sendo hipotensão e hipoperfusão tecidual preditores de discrepância. Por outro lado, apenas 7% dos exames que utilizaram glicemia de sangue total de fonte arterial ou venosa apresentaram resultados discrepantes, por isso, essa forma de avaliação é considerada mais fidedigna.

Diversos protocolos foram desenvolvidos para ajuste da infusão intravenosa de insulina por diferentes entidades. O protocolo ideal é aquele de fácil

entendimento, execução e implementação pela equipe assistente. Deve ser efetivo, permitindo alcance rápido do alvo glicêmico, e seguro, com risco mínimo de hipoglicemia. Ademais, precisa contemplar medidas frequentes de glicemia com orientações para ajuste da infusão conforme a glicemia e para correção rápida da hipoglicemia. Recomenda-se que cada hospital tenha o seu protocolo e que a equipe-assistente seja treinada para utilizá-lo corretamente. O protocolo de Yale é um dos mais difundidos, com meta de glicemia entre 120 e 160 mg/dL, tendo sido demonstrada sua efetividade em pacientes críticos com baixa taxa de hipoglicemia (glicemia < 40 mg/dL = 0,02% e glicemia < 60 mg/dL = 0,1%).

Com a melhora clínica do paciente, deve haver a transição da insulina venosa para a subcutânea. Para isso, é necessário considerar a história de diabetes e tratamento prévio e a taxa de infusão de insulina venosa. Pacientes com DM tipo 1, DM tipo 2 em uso prévio de insulina e/ou taxas elevadas de insulina horária por via venosa podem se beneficiar do esquema basal-*bolus*.

CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES NÃO CRÍTICOS

As recomendações atuais para os pacientes não críticos são manter glicemias pré-prandiais menores que 140 mg/dL e glicemias ao acaso menores que 180 mg/dL. Glicemias mais baixas podem ser mantidas em pacientes estáveis e glicemias mais elevadas em pacientes terminais e/ou em cuidados paliativos, de forma individualizada.

Insulina subcutânea é, em geral, o tratamento de escolha para controle glicêmico intra-hospitalar em pacientes não críticos. O regime de insulina subcutânea deve mimetizar a secreção fisiológica de insulina e, para isso, a insulinização basal-*bolus* é preconizada e consiste na aplicação de uma insulina basal de ação longa (insulina NPH, glargina ou detemir), a fim de cobrir a gliconeogênese, associada à aplicação de *bolus* de insulina de ação ultrarrápida (insulinas lispro, aspart e glulisina) ou rápida (insulina regular) pré-prandial ou em intervalos fixos dependendo da dieta, com objetivos de prevenir hiperglicemia pós-prandial (dose prandial relacionada à contagem de carboidratos da refeição) e corrigir a hiperglicemia (dose suplementar de correção).

As insulinas basais disponíveis são: insulina glargina 1 vez/dia, com duração de ação de 24 horas e ausência de pico; insulina detemir 1 a 2 vezes/dia, com um pico pouco pronunciado e duração mais curta de 18 a 24 horas; e insulina NPH 2 a 3 vezes/dia, igualmente eficaz, porém com maior incidência de hipoglicemias em função do pico de ação e duração de ação curta de 13 a 16 horas.

Indivíduos com DM tipo 1 ou pancreatectomizados jamais devem ficar sem reposição basal, mesmo em jejum oral, pelo risco de descompensação cetótica. A insulina prandial é representada, preferencialmente, pelos análogos de ação rápida (lispro, asparte ou glulisina), com início de ação em 10 a 15 minutos, pico em 1 a 2 horas e duração de ação de 4 a 5 horas. Esse perfil farmacológico das insulinas ultrarrápidas, apresenta a vantagem de permitir aplicação imediatamente antes da alimentação e menor incidência de hipoglicemia em comparação com a insulina regular, que apresenta o inconveniente de início de ação em 30 minutos a 1 hora, pico de ação em 3 horas e duração de ação de 6 a 8 horas, devendo ser aplicada 30 minutos antes das refeições e permitindo sobreposição de doses, que pode ocasionar hipoglicemia e variabilidade glicêmica.

A monitoração da glicemia em pacientes não críticos pode ser realizada por meio de TLR com medidas de glicemia capilar por intermédio de glicosímetros à beira do leito. Os valores da glicemia obtidos pela glicemia capilar no TLR podem diferir dos valores da glicemia plasmática em até 10 a 15%, com resultados mais elevados observados no plasma. Além disso, extremos de hematócritos (Ht) podem resultar em resultados falsamente elevados com Ht baixos ou falsamente baixos com Ht elevados. A medida de glicemia capilar com TLR também é menos fidedigna nos valores de glicemia menores que 60 mg/dL e maiores que 500 mg/dL, sendo recomendada a confirmação com glicemia plasmática. Atenção especial com uso de TLR em pacientes em diálise peritoneal ou em uso de imunoglobulina, pois alguns glicosímetros utilizam a glicose desidrogenase piroloquinolina quinona (GDH-PQQ) para quantificar a glicemia e esse composto pode reagir com outros açúcares, como maltose, galactose e xilose, que podem estar presentes na diálise peritoneal e em preparações de imunoglobulina.

As medidas da glicemia devem respeitar o tipo de alimentação, seja oral, enteral ou parenteral contínuas e cíclicas. Os pacientes em dieta oral devem realizar a monitoração de glicemia capilar e aplicação de insulina suplementar, de acordo com prescrição, antes das principais refeições. Pacientes com suporte nutricional contínuo, por dieta enteral ou parenteral, devem realizar glicemias a intervalos fixos de 4, 6 a 8 horas.

A aplicação de insulina regular apenas quando a glicemia está elevada, o que é chamado de *sliding scale*, é frequentemente utilizada. Entretanto, esse esquema de aplicação de insulina não é fisiológico, preconiza correções reativas da glicemia e promove variabilidade glicêmica. O estudo RABBIT 2 comparou a insulinização basal-*bolus* com esquema *sliding scale* em pacientes com DM tipo

2 internados, e foi observada melhora significativa do controle glicêmico com basal-*bolus* sem aumento na frequência de hipoglicemia. Esse estudo demonstrou ainda que 14% dos pacientes tratados com esquema *sliding scale* permaneceram com glicemias maiores de 240 mg/dL e que a introdução subsequente da insulinização basal-*bolus* foi capaz de controlar a glicemia nesses casos.

Em pacientes selecionados, particularmente naqueles com estabilidade clínica e com plano de alta hospitalar, podem ser utilizadas as medicações antidiabéticas, tendo especial atenção às suas contraindicações.

IMPLANTAÇÃO DO ADEQUADO CONTROLE GLICÊMICO INTRA-HOSPITALAR

O processo de controle glicêmico intra-hospitalar é complexo e envolve diferentes esferas da assistência. Uma equipe multidisciplinar formada por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionistas, farmacêuticos e fisioterapeutas atuando em conjunto se faz necessária. A colaboração, a adesão e a comunicação efetiva desses profissionais de saúde têm extrema importância para a implantação de adequado controle glicêmico intra-hospitalar. Idealmente, cada hospital deve dispor de um protocolo de controle glicêmico institucional que contemple as condutas a serem tomadas pela equipe multidisciplinar nos casos de hiperglicemia e hipoglicemia em doentes críticos e não críticos.

Estratégias para aumentar a atenção às alterações de glicemia no paciente internado devem ser implementadas. A equipe deve receber treinamento adequado, com especial atenção para os seguintes pontos: identificação de hiperglicemia como fator de risco para complicações; monitoração da glicemia em horários adequados; respeito ao horário de aplicação de insulina; conhecimento sobre as diferentes insulinas e suas formas de aplicação; aplicação de insulina em conformidade com prescrição; atenção à dieta; sincronia entre teste de glicemia capilar, refeição e insulina; rápida identificação e correção da hipoglicemia.

A monitoração da glicemia é fundamental para esse processo. No ambiente hospitalar, a monitoração de glicemia é realizada, em sua maioria, com os equipamentos de TLR, como já descrito anteriormente neste capítulo. O uso hospitalar de glicosímetros com potencial de rastreabilidade torna o processo mais seguro, ágil e efetivo. Os glicosímetros hospitalares com rastreabilidade realizam o armazenamento dos nomes do paciente e do operador, do setor de internação, do valor de glicemia, da data e da hora da realização do teste.

Essas informações podem ser transferidas para os prontuário eletrônicos dos pacientes de forma automática, o que permite que sejam consultadas por toda a equipe multidisciplinar e, consequentemente, que sejam tomadas as condutas necessárias para ajuste da glicemia de forma mais ágil e efetiva. Por identificar o paciente, aumenta a sua segurança, evitando que resultados sejam equivocadamente trocados. Além disso, por fornecer a data e a hora da realização do exame e permitir a análise da adequação com a prescrição, para respeitar os horários das glicemias e das refeições.

A monitoração da glicemia pode fornecer indicadores valiosos de controle glicêmico, como percentual de hiperglicemia e hipoglicemia, variabilidade glicêmica, e glicemias médias, máximas e mínimas. Os indicadores podem ser obtidos de um paciente individual ou de todos os pacientes de um setor do hospital. A análise crítica desses indicadores pode proporcionar oportunidades de melhorias na assistência, no gerenciamento e no treinamento. O uso de glicosímetros com potencial de rastreabilidade nos hospitais facilita o processo, ao permitir o armazenamento dos dados que, posteriormente, podem ser analisados e divulgados.

BIBLIOGRAFIA

1. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358:125-39.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet. 2000;355:773-8.
3. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein H. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32:2426-32.
4. Cengiz E, Tamborlane WV. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. Diab Technol Therap. 2009;11:S11-6.
5. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. Mayo Clini Proc. 2008;83:400-5.
6. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. Anesthesiology. 2006;105:244-52.
7. Fuentes B, Castillo J, San José B, et al. Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the Glycemia in Acute Stroke (GLIAS) study. Stroke. 2009;40:562-8.

8. Furnary AP1, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg. 1999;67:352-60.
9. Glycemic Control Materials and Protocols. ICU Director. 2010;1:277-83.
10. Griesdale DEG, Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis incluiding NICE-SUGAR study. CMJA. 2009;180:821-7.
11. Hirsch IB. Sliding scale insulin, time to stop sliding. JAMA. 2009;301:213-4.
12. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med. 2006;355:1903-11.
13. Ko JK, Tomor V, Nathanson BH, et al. Does type of bolus insulin matter in the hospital? Retrospective cohort analysis of outcomes between patients receiving analogue versus human insulin. Clin Ther. 2010;32:1954-66.
14. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill patients. Mayo Clinic Proc. 2004;79:992-1000.
15. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mor- tality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc. 2003;78:1471-8.
16. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2009;3:1292-301.
17. Lien LF, Cox ME, et al. Glycemic control in the hospitalizaed patients. A comprehensive guide. New York, NY. Springer 2011
18. Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT, et al. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013;2:306-13.
19. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation. 1999;99:2626-32.
20. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J. 2005;26:650-61.
21. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, et al. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Diabetes Care. 2005;28:810-15.
22. Moghissi ES, Korytkowsku MT, DiNArdo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control Diabetes Care. 2009;32:1119-31.

23. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, et al. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. Mayo Clin Proc. 2005;80:1558-67.
24. Shetty S, Inzuchini SE, Goldberg PA, et al. Adapting to a new consensus guidelines for managing hyperglicemia during critical illness: the uptaded yale insulin protocol. Endocr Pract. 2012;18:363-70.
25. Sociedade Brasileira de Diabetes. Controle da Hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não críticos. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Maio 2011.
26. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients . N Engl J Med. 2009;360:1283-97.
27. Umpierrez G, Hellman R, Korythowski MT, et al. Management of Hyperglycemia in hospitalized patients in non critical care setting: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:16-38.
28. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes Care. 2007;30:2181-6.
29. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359-67.
30. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults. JAMA. 2008;300:933-44.
31. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. Stroke. 2008;39:2749-55.

8.1.4. Paratormônio intraoperatório

INTRODUÇÃO

O PARATORMÔNIO (PTH) é um polipeptídio de cadeia única com 9.425 Da, constituído por 84 aminoácidos e sintetizado pelas células principais das paratireoides. Essas glândulas geralmente apresentam-se em número de quatro (dois superiores e dois inferiores) e estão localizadas no pescoço, próximas à parede posterior da cápsula tireoidiana. Entretanto, até 15% dos indivíduos normais podem ter cinco paratireoides, algumas situadas em regiões extracervicais (timo, mediastino, orofaringe, intratireoidiana ou próximo ao esôfago ou carótida). Por outro lado, uma pequena porcentagem da população (até 3%) tem apenas três paratireoides. Cada glândula normal mede 5 x 4 x 2 mm (aproximadamente, um grão de arroz) e pesa entre 35 e 50 mg. No hiperparatireoidismo (HPT), as paratireoides podem aumentar muito de tamanho, chegando a pesar entre 1 e 20 g cada uma.

O gene do PTH está localizado no cromossomo 11 e possui 3 éxons. Esse gene codifica um precursor denominado pré-pró-paratormônio com 115 aminoácidos, que, após sofrer clivagem enzimática no retículo endoplasmático e complexo de Golgi, dá origem ao PTH biologicamente ativo com 84 aminoácidos (PTH intacto 1-84). A molécula possui um segmento aminoterminal constituído pelos primeiros 34 aminoácidos (1-34) e um outro segmento carboxiterminal composto pelos aminoácidos 35-84. O PTH fica, inicialmente, armazenado em vesículas de secreção, nas quais pode sofrer metabolização antes de ser liberado para a corrente sanguínea por exocitose. Na circulação, o PTH intacto tem meia-vida curta de apenas 2 a 4 minutos. É metabolizado predominantemente no fígado e nos rins, dando origem a fragmentos amino ou carboxiterminais, os

quais são removidos da circulação pelos rins. Em condições normais, apenas 5 a 30% do PTH circulante corresponde à molécula intacta 1-84, 70 a 95%, aos fragmentos carboxiterminais, e menos que 1%, aos fragmentos aminoterminais. Os fragmentos carboxiterminais têm meia-vida cinco a dez vezes maior que a do PTH intacto e tendem a se acumular na insuficiência renal, podendo interferir na dosagem do PTH, dependendo do ensaio utilizado.

A principal função do PTH é manter controle rigoroso e imediato dos níveis de cálcio ionizado no sangue e nos fluidos extracelulares. A ação é mediada pela interação do segmento aminoterminal com receptores tipo 1 do PTH (PTHR1), localizados principalmente nos ossos e nos rins. Esse receptor também pode ser ativado por fragmentos aminoterminais 1-34 presentes na circulação. A ativação do receptor estimula, dentro de poucos minutos, a reabsorção óssea e também a reabsorção de cálcio na porção ascendente espessa da alça de Henle e no túbulo distal dos rins, aumentando os níveis circulantes de cálcio. Outro efeito mais retardado do PTH, que acontece dentro de poucos dias, é promover a conversão da 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D nos rins. Esta última é a forma ativa da vitamina D, cuja principal ação é estimular a absorção intestinal de cálcio, contribuindo dessa forma com o aumento dos níveis sanguíneos desse íon.

A secreção de PTH é regulada principalmente pela fração ionizada do cálcio circulante, por meio da interação desse íon com o receptor sensor de cálcio presente principalmente nas paratireoides e nos rins. Esse receptor, denominado CaSR, consiste em uma proteína com sete segmentos transmembrana ligada à guanosina-trifosfato (GTP), cuja ativação inibe a secreção de PTH. Em condições fisiológicas, há uma relação sigmoidal inversa entre os níveis circulantes de cálcio e PTH, de modo que pequenas reduções do cálcio ionizado (0,1 mg/dL ou 0,025 mmol/L) provocam aumentos proporcionalmente maiores do PTH. De maneira análoga e inversa, pequenas elevações do cálcio ionizado inibem rapidamente a secreção de PTH.

A principal patologia das paratireoides é o HPT, caracterizado por uma hiperatividade das glândulas que leva ao aumento da secreção de PTH. A doença pode ser classificada em formas primária, secundária e terciária.

HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

O HPT primário é a terceira endocrinopatia mais comum, ficando atrás apenas do diabete melito e das doenças da tireoide. Caracteriza-se por um distúrbio

primário de uma ou mais paratireoides, levando à hipersecreção de PTH e à hipercalcemia. Nessa doença, o ponto de equilíbrio (*set point*) entre o cálcio circulante e o PTH está alterado, de modo que a concentração de cálcio necessária para inibir a secreção de PTH é 15 a 30% mais elevada do que em indivíduos normais. A secreção de PTH, no entanto, não é completamente autônoma, pois pode ser inibida por incrementos maiores do cálcio sérico.

O HPT primário tem uma prevalência estimada de 1:1.000, dependendo da população estudada, e é maior em mulheres (1:500) do que em homens (1:1.500). Em um estudo realizado em Rochester, EUA, na Clínica Mayo, a incidência anual aumentou gradativamente de 16 até 112 casos por 100 mil habitantes a partir de 1974, após a introdução da dosagem sérica sistemática de cálcio em analisadores bioquímicos automatizados, caindo depois para 4 casos por 100 mil habitantes. No Brasil, a frequência de HPT primário não é muito elevada, provavelmente porque a determinação da calcemia não é realizada de rotina. A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum após os 50 anos, acometendo principalmente mulheres na proporção de 2 ou 3:1. Em crianças e adolescentes, o HPT primário está frequentemente associado a endocrinopatias de causa genética, como o HPT familial isolado, as neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 ou 2 ou a hipercalcemia hipocalciúrica familiar, esta última causada por mutações inativadoras do receptor sensor de cálcio.

O HPT primário é causado por um adenoma único das paratireoides em 68 a 95% dos casos, dependendo da casuística. Outras causas incluem adenomas duplos (2 a 16%), hiperplasia difusa das glândulas (2 a 14%) e carcinoma (< 1%). As manifestações clássicas da doença, ainda prevalentes em países em desenvolvimento, são decorrentes da hipersecreção prolongada de PTH e incluem a osteíte fibrosa cística, a nefrolitíase e ocasionalmente a pancreatite e a úlcera péptica. Outros sintomas relacionados à hipercalcemia são anorexia, náusea, vômito, constipação, poliúria e polidipsia. Entretanto, após a introdução da dosagem sérica sistemática do cálcio, 80% dos casos são diagnosticados em uma fase mais precoce da doença, frequentemente em alguma avaliação periódica de rotina ou durante a investigação de osteopenia/osteoporose. Os pacientes costumam ser assintomáticos ou apresentar sintomas discretos ou inespecíficos, como fraqueza, fadiga, perda de memória ou depressão.

O HPT primário manifesta-se, inicialmente, por um valor aumentado do cálcio sérico total ou ionizado. De preferência, a dosagem deve ser repetida e confirmada em pelo menos duas ocasiões. Em geral, tanto o cálcio sérico total

quanto o ionizado estão elevados, exceto no HPT primário normocalcêmico, em que apenas o cálcio ionizado pode estar aumentado. No HPT assintomático, o cálcio sérico total frequentemente está pouco elevado, em geral até 1,0 a 1,5 mg/dL acima do limite superior da normalidade. O diagnóstico de HPT primário é confirmado pela dosagem de PTH, que se mostra aumentada na presença de hipercalcemia. Entretanto, 10 a 20% dos pacientes apresentam níveis de PTH dentro ou discretamente acima do intervalo de referência (em geral, entre 40 e 65 pg/mL). Apesar de normais, esses valores são inapropriadamente elevados diante da hipercalcemia, já que, em condições fisiológicas, o aumento do cálcio circulante deveria suprimir o PTH para níveis abaixo de 10 pg/mL. No HPT primário, esses níveis raramente são inferiores a 40 pg/mL, ao passo que, em outras causas de hipercalcemia (associada a doença maligna ou granulomatosa, hipervitaminose D, etc.), eles quase sempre caem abaixo de 20 a 25 pg/mL.

Exames de imagem como a cintilografia com sestamibi marcado com ^{99m}tecnécio e a ultrassonografia de alta resolução podem ser utilizados para a localização pré-operatória das paratireoides anormais, sobretudo em pacientes com HPT primário persistente ou recorrente previamente submetidos à exploração cirúrgica cervical. A sensibilidade da cintilografia para a identificação de adenoma único varia entre 64 e 88%, podendo chegar a 90% se associada à subtração da imagem da tireoide e à técnica SPECT. Entretanto, a sensibilidade cai para valores bem menores em casos de adenomas múltiplos (≤ 66%) ou hiperplasia difusa das paratireoides (≤ 44%). A ultrassonografia de alta resolução é um exame de menor custo e complexidade, principalmente se realizada em consultório pelo cirurgião, permitindo ainda detectar patologia tireoidiana. A sensibilidade da ultrassonografia varia entre 72 e 80% para detecção de adenoma único, entre 16 e 69% para adenomas duplos e ao redor de 35% para hiperplasia difusa.

O tratamento definitivo do HPT primário consiste na extirpação cirúrgica das paratireoides afetadas. Ela é indicada em todos os pacientes sintomáticos, principalmente naqueles com nefrolitíase ou osteíte fibrosa cística. O tratamento cirúrgico, no entanto, é mais controvertido no HPT assintomático, já que apenas 1/3 desses pacientes, quando acompanhados durante uma década, apresenta progressão da doença, como piora da hipercalcemia, hipercalciúria, desenvolvimento de novos cálculos renais ou perda de massa óssea. Portanto, pacientes assintomáticos podem ser simplesmente acompanhados clinicamente e submetidos à cirurgia apenas se e quando apresentarem uma dessas complicações.

A cirurgia tradicional inclui a exploração cervical bilateral sob anestesia geral, com a finalidade de se identificar todas as paratireoides, retirar as anormais e preservar as glândulas normais na tentativa de manter a normocalcemia após a cirurgia. Essa técnica depende da avaliação visual e estimativa subjetiva do peso de cada glândula feita pelo cirurgião no ato operatório, a fim de determinar qual está aumentada (> 65 mg) e deve ser retirada. A justificativa para essa abordagem é que, em 10 a 15% dos pacientes com HPT esporádico, há comprometimento de mais de uma glândula. A cirurgia tradicional é mais indicada em: (i) pacientes com exames pré-operatórios de imagem negativos ou compatíveis com doença multiglandular bilateral; (ii) formas hereditárias de HPT, como o HPT familial isolado ou associado à neoplasia endócrina múltipla, mais frequentemente decorrentes de hiperplasia difusa das glândulas; (iii) homens jovens com HPT esporádico aparente, em razão do maior risco de neoplasia endócrina múltipla; (iv) pacientes com doença tireoidiana concomitante que necessite ressecção cirúrgica.

Nos últimos anos, com a melhora dos métodos de imagem e a introdução da dosagem intraoperatória do PTH, a paratireoidectomia minimamente invasiva (ou paratireoidectomia unilateral focalizada) tem despontado como a cirurgia preferida por um número crescente de cirurgiões. A técnica consiste na exploração unilateral do pescoço, com identificação e remoção apenas da glândula anormal, sem inspeção das demais pelo cirurgião. As vantagens dessa abordagem incluem: (i) menor morbidade e taxa de complicações; (ii) menor nível de dor no pós-operatório, provavelmente em virtude da menor incisão cirúrgica (ao redor de 2 cm) e redução do tempo de hiperextensão cervical; (iii) retorno mais rápido às atividades habituais e maior satisfação do paciente com o tratamento; (iv) redução do tempo cirúrgico, estadia hospitalar e necessidade de biópsias de congelação, levando a menores custos cirúrgicos e hospitalares em geral. Além disso, as taxas de cura (96 a 100%) são semelhantes às da cirurgia tradicional (95 a 98%), ao passo que a incidência de complicações (hipocalcemia, sangramento local e lesão do nervo laríngeo recorrente) é inferior ou igual a 1%, portanto menor que na cirurgia tradicional (1 a 3%). No Brasil, a paratireoidectomia minimamente invasiva é em geral realizada sob anestesia geral, embora, em alguns centros no exterior, ela seja efetuada em ambiente ambulatorial, com sedação e anestesia local. Obviamente, o sucesso da abordagem depende da identificação pré-operatória precisa das paratireoides hiperfuncionantes, além da confirmação durante a cirurgia, por meio da dosagem rápida do PTH, de que todas as glândulas anormais foram removidas.

Em razão da curta meia-vida do PTH (apenas 2 a 4 minutos), seus níveis caem rapidamente após a excisão da paratireoide hiperfuncionante, permitindo avaliar se essa é a única fonte de produção excessiva do PTH ou se outras glândulas devem ser exploradas. Com a disseminação da monitoração intraoperatória do PTH, é possível que a biópsia de congelação não seja mais necessária em pacientes que apresentem queda efetiva dos níveis hormonais após a remoção da glândula afetada.

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO/TERCIÁRIO

O HPT secundário ocorre principalmente em pacientes com doença renal crônica, mas também pode ser causado pela ingestão deficiente de cálcio, má-absorção de cálcio (decorrente da deficiência de vitamina D, cirurgia bariátrica, doença celíaca ou pancreática), perda renal de cálcio (hipercalciúria idiopática ou uso de diuréticos de alça) ou inibição da reabsorção óssea (uso de bifosfonatos ou síndrome da fome óssea pós-paratireoidectomia). Na insuficiência renal crônica, o HPT está relacionado principalmente a (i) hiperfosfatemia decorrente da excreção renal diminuída de fosfato; (ii) hipocalcemia intermitente decorrente da redução da atividade da 1-α-hidroxilase renal, com consequente diminuição da conversão da 25-hidroxi para 1,25-di-hidroxivitamina D e menor absorção intestinal de cálcio. Esses dois fatores levam à hiperestimulação crônica das paratireoides, com aumento dos níveis de PTH. Ao longo do tempo, o estímulo prolongado provoca alterações irreversíveis nas glândulas, como hiperplasia nodular e formações adenomatosas. A secreção do PTH torna-se então autônoma, caracterizando o HPT terciário. Essa forma da doença geralmente se torna mais evidente em pacientes com HPT secundário submetidos a transplante de rim, quando a função renal se normaliza mas o HPT persiste.

O HPT secundário/terciário está presente em até 90% dos pacientes na fase terminal da insuficiência renal. Manifesta-se clinicamente pela osteodistrofia renal, podendo levar a dor, deformidade e fraturas ósseas, calcificação vascular ou tecidual e prurido urêmico. Exames de imagem como a cintilografia com sestamibi marcado com ^{99m}tecnécio e a ultrassonografia de alta resolução não são realizados rotineiramente em pacientes com HPT secundário/terciário, pois não permitem avaliar com acurácia o comprometimento multiglandular das paratireoides, geralmente presente nessa doença. Esses exames, no entanto, estão indicados em pacientes com HPT secundário/terciário se houver persistência ou recorrência da doença após a paratireoidectomia. Nessas situações,

em geral, existe apenas uma glândula hiperfuncionante remanescente, podendo ser visualizada na cintilografia em até 85% dos casos. Nódulos detectados no pescoço também podem ser puncionados com agulha fina, e o lavado, analisado para PTH para confirmar a presença de tecido paratireoidiano.

A maioria dos casos de HPT secundário/terciário é controlada com tratamento medicamentoso, incluindo restrição dietética e uso de quelantes de fosfato, reposição de vitamina D/calcitriol, suplementação de cálcio e administração de agentes calcimiméticos como o cinacalcet. Atualmente, a paratireoidectomia é indicada em apenas 10% dos pacientes, principalmente em casos de HPT severo (PTH > 800 pg/mL) associado a hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia não controladas pelo tratamento clínico ou em pacientes com calcifilaxia (calcificação intravascular e de partes moles), nefrocalcinose, úlcera péptica, osteoporose, fraturas patológicas ou sintomas incapacitantes, como prurido, dor óssea ou miopatia.

O tratamento cirúrgico inclui a paratireoidectomia subtotal, com remoção de 3½ das glândulas e manutenção de metade da paratireoide com aparência mais normal na cirurgia. Outra alternativa é a paratireoidectomia total com ou sem autotransplante da glândula mais normal no músculo esternocleidomastóideo ou braquiorradial ou então no tecido subcutâneo do antebraço. Vários especialistas recomendam também a timectomia no mesmo ato cirúrgico, em razão da alta prevalência de paratireoides supernumerárias ou de restos paratireoidianos no timo. No HPT terciário, alguns centros têm realizado, com frequência cada vez maior, a paratireoidectomia minimamente invasiva, já que, em até 30% desses pacientes, existem apenas um ou dois adenomas hiperfuncionantes. Nesses casos, a dosagem intraoperatória do PTH pode ser útil para confirmar a queda ou a normalização dos níveis hormonais, evitando dessa maneira a retirada de todas as paratireoides e o consequente hipoparatireoidismo pós-cirúrgico.

MÉTODOS DE DOSAGEM DO PTH

Os ensaios de PTH são classificados em primeira, segunda ou terceira geração. Não há, no presente momento, um método ou padrão de referência, de modo que os resultados variam entre os diversos ensaios disponíveis comercialmente.

Os primeiros métodos utilizados para a dosagem do PTH foram os radioimunoensaios competitivos, denominados ensaios de primeira geração, que empregavam anticorpos policlonais direcionados contra o meio da molécula ou contra o segmento carboxiterminal. Esses ensaios detectavam predominantemente

fragmentos de PTH desprovidos da região ativa da molécula (segmento aminoterminal). Por esse motivo, as medidas de PTH obtidas nesses ensaios não se correlacionavam bem com a atividade biológica do hormônio.

Os ensaios de segunda geração, também chamados de PTH intacto, são imunométricos não competitivos do tipo sanduíche, que possuem sensibilidade e especificidade muito superiores aos dos radioimunoensaios. A técnica utiliza anticorpos mono ou policlonais, um de captura e outro de detecção, dirigidos contra epítopos distintos da molécula do PTH. O anticorpo de captura frequentemente está imobilizado em uma fase sólida (tubo/poço de reação ou pérola) e reconhece o segmento carboxiterminal do PTH, geralmente os segmentos 39-84 ou 44-84. Portanto, esse anticorpo liga ou "captura" tanto a molécula intacta como fragmentos carboxiterminais presentes na amostra. Já o anticorpo de detecção reconhece apenas o segmento aminoterminal, podendo ser marcado com traçador radioativo, enzimático, fluorescente ou quimioluminescente. Esse anticorpo interage principalmente com as frações 1-34 e 2-34, mas também com segmentos aminoterminais mais truncados. Portanto, esses ensaios detectam não somente o PTH intacto (como inicialmente se postulava), mas também fragmentos grandes constituídos pelos segmentos carboxiterminal e aminoterminal truncado. Estes últimos são denominados fragmentos não PTH (1-84), dentre os quais o principal é o fragmento 7-84, que tem um clareamento mais lento da circulação e pode se acumular na insuficiência renal. Inicialmente, acreditava-se que esses fragmentos eram desprovidos de atividade biológica, porém estudos mais recentes sugerem que alguns podem interagir com receptores específicos para o segmento carboxiterminal do PTH (receptor C-PTH ou C-PTHR), inibindo a atividade e/ou a maturação dos osteoclastos e, consequentemente, a reabsorção óssea; teriam, portanto, propriedades hipocalcêmicas indiretas, antagonizando a ação do PTH.

Os ensaios de terceira geração, também chamados de bioativos ou "inteiros", são ensaios imunométricos semelhantes aos de segunda geração. O anticorpo de captura geralmente reconhece o mesmo segmento 39-84, mas o de detecção é dirigido contra os primeiros aminoácidos do segmento aminoterminal (fração 1-4). Dessa forma, esses ensaios medem o PTH intacto, mas não os fragmentos não PTH (1-84). Podem, no entanto, detectar um outro fragmento aminoterminal, denominado PTH N-terminal (forma N-PTH), que não é medido em ensaios de segunda geração. Esse fragmento também pode se acumular na insuficiência renal, porém sua função biológica é desconhecida.

As vantagens dos ensaios de terceira geração (bioativos) sobre os de segunda geração (intactos) não estão bem esclarecidas. Uma possível vantagem seria a

maior estabilidade do PTH em soro ou plasma congelado quando medido em ensaios bioativos, o que levou vários laboratórios a adotar esse novo método. Em pacientes com HPT primário, os resultados obtidos nos dois ensaios, em geral, são altamente correlacionados, não havendo superioridade de um sobre o outro para estabelecer o diagnóstico. Entretanto, em casos de hipercalcemia associada a um valor normal/alto de PTH (ou seja, na metade superior do intervalo de referência), os ensaios bioativos talvez permitam confirmar com maior acurácia a presença de HPT primário. Uma excelente correlação também foi obtida entre os dois ensaios em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, porém, os valores do ensaio bioativo foram ao redor de 50% mais baixos que os do ensaio intacto por conta da reação cruzada com fragmentos não PTH (1-84), que se acumulam nessa situação.

Para a monitoração intraoperatória do PTH, é necessário utilizar um ensaio de rápida execução, de preferência automatizado, que forneça resultados precisos em até 20 minutos (denominado ensaio rápido de PTH). Os principais ensaios com essas caraterísticas disponíveis no mercado brasileiro são apresentados na Tabela 1. Todos são ensaios quimioluminescentes de segunda geração (intactos), que se utilizam de altos títulos de anticorpos e uma curta incubação com aquecimento e agitação dos reagentes para acelerar a reação. Há apenas um ensaio rápido de PTH de terceira geração ou bioativo (Stat Intra-Operative Intact PTH, Future Diagnostics Solutions, Holanda), que é um ensaio quimioluminescente que disponibiliza resultados em 8 minutos, mas infelizmente não é comercializado no Brasil. A Nichols também possuía um ensaio do mesmo tipo (Nichols Advantage Quick IntraOperative Bio-Intact (1-84) PTH Assay), porém, ele foi descontinuado. Por esse motivo, a grande maioria dos estudos de PTH intraoperatório foi realizada com ensaios de segunda geração (intactos). Em um trabalho de 74 pacientes operados de HPT primário em que os resultados dos dois tipos de ensaio foram comparados, a queda dos níveis de PTH após excisão da paratireoide hiperfuncionante foi mais rápida com o ensaio bioativo, sugerindo que talvez haja alguma vantagem em se utilizar esse método para a monitoração intraoperatória do PTH.

Para a dosagem rápida do PTH, o ideal seria utilizar um verdadeiro teste laboratorial remoto (TLR ou, em inglês, *point-of-care* testing – POCT) em sangue capilar. A Philips está desenvolvendo um ensaio homogêneo desse tipo, baseado na tecnologia *magnotech* e no princípio da *frustrated total internal reflection*. Inicialmente, o PTH da amostra é capturado por nanopartículas magnéticas revestidas com anticorpos monoclonais anti-PTH 1-34. Em

TABELA 1 Principais ensaios rápidos de PTH (todos imunométricos) disponíveis no mercado brasileiro

Nome do ensaio (fabricante)	Metodologia	Anticorpos	Epítopos reconhecidos (aminoácidos)	Volume da amostra	Liberação dos resultados	Valores de referência (pg/mL)
INTACT PTH intraoperatório (Beckman-Coulter)	Quimioluminescência	Monoclonal (rato) e policlonal (cabra)	Não disponível	55 µL	15 min	12,0 a 88,0
iPTH (Ortho/Johnson)	Quimioluminescência	Policlonais (cabra)	aa 1-34 e 39-84	80 µL	18 min	7,5 a 53,5
PTH STAT (Roche)	Eletroquimioluminescência	Monoclonais (camundongo)	aa 26-32 e 37-42	50 µL	9 min	15,0 a 65,0
Turbo Intact PTH (Siemens)	Quimioluminescência	Policlonais (cabra)	aa 1-34 e 44-84	100 µL	15 min	11,0 a 72,0

PTH: paratormônio.

seguida, as partículas são atraídas pela aplicação de um campo magnético para uma superfície revestida com anticorpos monoclonais anti-PTH 39-84. Isso permite a concentração das partículas (e, consequentemente, a do PTH da amostra) em um único sítio, em que se fixam apenas as partículas que previamente se ligaram ao PTH. Uma luz é, então, projetada sobre a superfície, e a fração refletida, capturada por um sensor, sendo o sinal detectado inversamente proporcional ao número de nanopartículas fixadas na superfície. Toda a reação se processa em um cartucho descartável com apenas 0,4 µL de plasma e o resultado é disponibilizado em 8 minutos. Embora os estudos preliminares mostrem resultados muito promissores em plasma, os autores pretendem aprimorar a técnica para uso em sangue total. Se isso for factível, é possível que, no futuro, a dosagem intraoperatória do PTH possa ser realizada diretamente pelo anestesista ou pelo cirurgião, não sendo mais necessário processar a amostra no laboratório satélite ou central.

DOSAGEM INTRAOPERATÓRIA DO PTH

A dosagem intraoperatória do PTH é indicada para: (i) monitorar os níveis hormonais durante a exploração cirúrgica das paratireoides, com a finalidade de confirmar a completa excisão da(s) paratireoide(s) hiperfuncionante(s) antes do término da cirurgia e, dessa forma, eliminar a possibilidade de doença multiglandular; (ii) auxiliar na identificação do lado do pescoço em que se encontra a paratireoide hiperfuncionante, por meio da dosagem do PTH em amostras coletadas simultaneamente das veias jugulares internas bilaterais; (iii) confirmar a presença de tecido paratireoidiano em estruturas cervicais de origem incerta, por intermédio da dosagem do PTH em lavado de punção com agulha fina.

Em 2006, a National Academy of Clinical Biochemistry (EUA), estabeleceu diretrizes para a dosagem do PTH intraoperatório no documento *Laboratory medicine practice guidelines – evidence-based practice for point-of-care testing*, elaborado com base em trabalhos científicos publicados em inglês, entre 1966 e 2003, e catalogados no PubMed Database. O objetivo do documento foi analisar o uso do PTH intraoperatório como TLR ou POCT, determinar seu impacto no tratamento do paciente e avaliar os desfechos financeiros e operacionais do teste na cirurgia do HPT, em especial nas formas primárias, mas também nas secundárias e terciárias. Um resumo dessas recomendações é apresentado na Tabela 2.

TABELA 2 Resumo das recomendações sobre a dosagem rápida de PTH em cirurgia de HPT, de acordo com as diretrizes da National Academy of Clinical Biochemistry (EUA, 2006)

	A Fortemente recomendado	B Recomendado	I Evidência insuficiente
Monitoração intraoperatória			
HPT primário	X		
HPT secundário/terciário			X
Reintervenção em HPT		X	
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1			X
Carcinoma de paratireoide			X
Lateralização do tumor			
Na sala cirúrgica			X
Implementação do teste			
Seleção do ensaio			X
Local físico da dosagem			X

PTH: paratormônio; HPT: hiperparatireoidismo.

O PTH intraoperatório pode ser dosado no próprio centro cirúrgico ou no laboratório central, não havendo consenso sobre qual a melhor estratégia. Na maioria dos serviços, a dosagem é realizada no laboratório central, já que o custo geralmente é menor, não havendo necessidade de disponibilizar um equipamento nem um analista dedicado a essa tarefa no centro cirúrgico. Entretanto, o tempo de liberação do resultado é maior, pois, além da execução do ensaio, há também o tempo de transporte da amostra. Dependendo da distância entre o centro cirúrgico e o laboratório central, isso pode prolongar a cirurgia e o tempo de anestesia e aumentar os custos de utilização da sala cirúrgica. Todos esses fatores devem ser considerados e discutidos entre a administração do hospital, o laboratório e a equipe cirúrgica, antes de definir qual a melhor estratégia para cada instituição.

MONITORAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DO PTH

A dosagem intraoperatória do PTH é indicada principalmente para monitorar os níveis hormonais durante a exploração cirúrgica das paratireoides, em especial a paratireoidectomia minimamente invasiva. A monitoração permite confirmar a completa excisão da(s) paratireoide(s) hiperfuncionante(s) antes do término da cirurgia, eliminando assim a necessidade de inspeção de todas as glândulas. Se não houver queda efetiva dos níveis hormonais, é provável que existam outras paratireoides hiperfuncionantes (caracterizando doença multiglandular), sendo necessário estender a cirurgia até que todas as glândulas anormais tenham sido identificadas e removidas.

Coleta de amostras

As amostras de sangue podem ser coletadas de um acesso venoso ou arterial periférico ou de uma veia central. O mais comum é introduzir um cateter na veia antecubital (de preferência, com agulha calibre 16 para evitar hemólise das amostras) e mantê-lo salinizado ou heparinizado durante toda a cirurgia. Se salinizado, deve-se ter o cuidado de descartar os primeiros 5 a 10 mL de sangue antes da coleta de cada amostra, para evitar a diluição do PTH em solução fisiológica, o que pode resultar em valores falsamente baixos. Em seguida, 3 a 5 mL de sangue são coletados em cada amostra, de preferência em tubo com EDTA. Ele é imediatamente transportado para o laboratório satélite localizado no próprio centro cirúrgico ou para o laboratório central, de preferência por mensageiro ou analista dedicado a essa tarefa, para evitar problemas inerentes ao transporte de material por tubo pneumático. Deve-se ter o cuidado de não agitar o tubo de sangue para não causar hemólise, o que também pode resultar em valores falsamente baixos de PTH.

Alguns centros preferem coletar amostras de uma veia central, em geral das veias jugulares anteriores ou internas. Os valores absolutos do PTH coletado das veias jugulares são mais elevados que os das veias periféricas, podendo ainda variar se a punção é realizada do lado ipsi ou contralateral ao tumor e acima ou abaixo do local de sua drenagem. Apesar de o ritmo de queda do PTH coletado de acesso central ou periférico ser semelhante, os níveis centrais mais elevados podem levar um tempo maior para caírem a valores dentro do intervalo de referência do ensaio utilizado. Se esse for um dos critérios utilizados para determinar a eficácia da cirurgia, será necessário aguardar um tempo maior após excisão da paratireoide hiperfuncionante (15 a 20 minutos

em vez de 10 minutos) para a normalização dos níveis de PTH. Respeitados os devidos tempos de coleta, os mesmos critérios de interpretação dos resultados do PTH intraoperatório podem ser utilizados para ambas as vias de acesso, resultando em valores preditivos semelhantes de cura do HPT.

Os tempos de coleta das amostras para a monitoração intraoperatória do PTH divergem nos diferentes serviços, sendo cruciais para a correta interpretação dos resultados. Essas diferenças são provavelmente as principais responsáveis pelas variações na acurácia do método publicadas na literatura. Em pacientes com HPT primário, duas amostras basais devem ser preferencialmente coletadas, embora alguns cirurgiões optem por uma ou outra. A primeira amostra é colhida na sala operatória antes da incisão cirúrgica, de preferência antes da indução anestésica. Embora o propofol pareça não afetar significativamente as concentrações de PTH, alguns anestésicos podem provocar aumentos transitórios desses níveis e interferir na interpretação dos resultados. A segunda amostra é coletada no momento da ligadura do suprimento vascular da paratireoide hiperfuncionante, imediatamente antes de sua excisão. A importância de se colher as duas amostras basais é que os níveis de PTH podem divergir significativamente entre elas. Em aproximadamente 16% das cirurgias, os níveis aumentam durante a dissecção do tumor em razão da sua manipulação; nessa situação, se a amostra pré-excisão não for coletada, os resultados do PTH após extirpação do tumor serão comparados com um valor pré-incisão muito menor, podendo levar à interpretação errada de que os níveis de PTH não caíram, quando na realidade houve uma queda efetiva se eles fossem comparados com o valor pré-excisão mais elevado. Por outro lado, também é possível que haja queda dos níveis do PTH durante a dissecção do tumor em virtude da ligadura precoce do principal suprimento vascular da glândula afetada; nessa situação, se a amostra pré-incisão não for coletada, os resultados do PTH após extirpação do tumor serão comparados com um valor pré-excisão muito menor, ocasionando o mesmo erro de interpretação anteriormente descrito.

Após extirpação da paratireoide anormal, em geral, são coletadas amostras aos 5 e 10 minutos. Em virtude da curta meia-vida do PTH, em pacientes com função renal normal, ocorre uma queda acentuada e rápida dos níveis hormonais quando todo o tecido hiperfuncionante é removido. Se não houver essa redução, é provável que haja comprometimento de mais de uma glândula ou uma metabolização mais lenta do PTH. Nessa situação, principalmente quando os níveis basais de PTH são muito elevados e caem para valores próximos ao limite de corte selecionado, alguns especialistas recomendam coletas

adicionais aos 15 a 20 minutos, já que, na maioria dos pacientes curados, os níveis de PTH eventualmente caem abaixo desse limite, evitando dessa maneira a exploração cervical bilateral. Em serviços que requerem a normalização dos níveis de PTH antes do término da cirurgia, é mais frequente a coleta de amostras em tempos mais tardios (após 10 minutos), pois esse é um critério mais rigoroso e demorado de ser atingido.

Interpretação dos resultados

HPT primário

Inúmeros critérios são utilizados por diferentes serviços para a interpretação dos resultados do PTH intraoperatório em pacientes com HPT primário (Tabela 3). O primeiro critério descrito foi o de Miami, proposto por Irvin et al., em 1991, sendo ainda um dos mais utilizados: queda do PTH maior ou igual a 50% em relação ao valor basal mais elevado (pré-incisão ou pré-excisão) dentro de 10 minutos após remoção da glândula afetada. Outro critério utilizado com frequência, atualmente, inclui a queda do PTH maior que 50% em relação ao valor basal e a normalização dos níveis hormonais após a remoção da glândula afetada. Esses critérios resultam em um índice de cura do HPT ao redor de 97 a 98%. O uso de critérios mais rígidos pode aumentar discretamente (0,3%) a taxa de sucesso da cirurgia, porém à custa de elevação mais significativa (20%) do número de resultados falso-negativos e de explorações cervicais bilaterais desnecessárias. Entretanto, alguns estudos mais recentes sugerem que o valor absoluto do PTH medido no final da cirurgia também é importante, pois, se permanecer acima de 40 pg/mL, a chance de persistência (retorno da hipercalcemia dentro de 6 meses da cirurgia) ou recorrência (retorno da hipercalcemia depois de 6 meses da cirurgia) do HPT aumenta.

Resultados falso-positivos (queda efetiva do PTH de acordo com o critério adotado, mas persistência do HPT após a cirurgia) são raros, mas podem ocorrer em casos de neoplasia endócrina múltipla, formas hereditárias de HPT ou carcinoma da paratireoide. Outra possível causa de resultado falso-positivo inclui erro no processamento da amostra (diluição com salina, hemólise, troca de amostra) ou na dosagem do PTH; por isso, o PTH intraoperatório deve ser dosado preferencialmente em duplicata. Por outro lado, resultados falso-negativos (queda insuficiente do PTH de acordo com o critério adotado, mas cura do HPT após a cirurgia) são mais frequentes e podem ocorrer nas seguintes situações: (i) coleta do PTH da veia jugular do lado ipsilateral ao

TABELA 3 Critérios de interpretação dos resultados do PTH intraoperatório em pacientes operados de HPT primário

Critério	Interpretação dos resultados
Critério de Miami	Queda do PTH ≥ 50% em relação ao valor basal mais elevado (pré-incisão ou pré-excisão) dentro de 10 minutos após remoção da glândula afetada
Critério de Viena	Queda do PTH ≥ 50% em relação ao valor pré-incisão dentro de 10 minutos após remoção da glândula afetada
Critério de Halle	Queda do PTH para valores ≤ 35 pg/mL dentro de 15 minutos após a remoção da glândula afetada
Critério de Rotterdam	Queda do PTH aos 10 minutos pós-excisão da glândula afetada > 70% em relação ao valor basal (se PTH em 10 minutos estiver entre 100 e 200 pg/mL) ou queda do PTH maior que 80% em relação ao valor basal (se PTH em 10 minutos for maior que 200 pg/mL)
Critério de Roma	Queda do PTH > 50% em relação ao valor basal mais elevado (pré-incisão ou pré-excisão) dentro de 20 minutos após a remoção da glândula afetada. Se, nesse tempo, os níveis de PTH permanecerem acima do intervalo de referência do ensaio ou se forem maiores que 7,5 pg/mL acima do valor obtido em 10 minutos pós-excisão, o teste é preditivo de doença multiglandular
Critério de Ann Arbor	Queda do PTH ≥ 50% em relação ao valor basal mais elevado (pré-incisão ou pré-excisão) e valores de PTH dentro do intervalo de referência do ensaio (12 a 75 pg/mL) em 5 ou 10 minutos após remoção da glândula afetada
Critério de Aarhus	Queda do PTH ≥ 80% em relação ao valor basal ou menor que 72,2 pg/mL em 5 minutos após remoção da glândula afetada
Critério de Charleston	Queda do PTH > 65% em relação ao valor basal mais elevado (pré-incisão ou pré-excisão) ou queda do PTH > 50% com retorno a valores dentro do intervalo de referência do ensaio dentro de 10 minutos após remoção da paratireoide hiperfuncionante. Caso os resultados não se enquadrem nesses critérios nos primeiros 10 minutos pós-excisão da glândula, uma amostra adicional é coletada em 20 minutos, quando o PTH deve cair < 50% do valor basal e ainda ficar dentro do intervalo de referência do ensaio
Critério de Lombardi et al.	Queda do PTH > 90% em relação ao valor basal ou nível do PTH < 35 pg/mL ao final da cirurgia

PTH: paratormônio; HPT: hiperparatireoidismo.

adenoma único, circunstância em que o PTH basal pode ser mais elevado e demorar mais tempo para cair; (ii) coleta de apenas uma amostra basal (pré-incisão ou pré-excisão), com consequente perda do pico basal de PTH com o qual deveriam ser comparados os resultados pós-extirpação da glândula; (iii) uso de critérios mais rígidos, como a queda do PTH maior que 70 ou 80% ou a necessidade de os valores caírem dentro do intervalo de referência do ensaio utilizado após remoção da glândula afetada.

Caso os níveis de PTH pós-excisão da paratireoide hiperfuncionante não caiam dentro dos critérios selecionados, é provável que o paciente tenha doença multiglandular, em geral adenoma duplo ou hiperplasia difusa das glândulas. Nessa circunstância, é necessário estender a cirurgia e explorar as demais paratireoides, extirpando as que estiverem aumentadas, segundo avaliação do cirurgião. O protocolo de coleta e dosagem do PTH deve ser repetido após remoção de cada uma das paratireoides até que os níveis de PTH se enquadrem dentro dos critérios adotados. Três estudos tentaram correlacionar os níveis de PTH medidos no final da cirurgia de pacientes com doença multiglandular (ou seja, após remoção de todo tecido paratireoidiano hiperfuncionante) com o índice de cura do HPT (normocalcemia mantida nos 6 primeiros meses após a cirurgia). Em dois trabalhos, uma queda do PTH maior que 50% em relação ao valor basal, associada ou não à normalização dos níveis hormonais, foi altamente preditiva da resolução do HPT, ocorrendo em mais de 97% dos pacientes curados. No terceiro trabalho, a adoção de critérios mais rígidos, como a queda do PTH maior ou igual a 75% em vez do limite de corte tradicional de 50%, foi necessária para aumentar o índice de cura de 93,2 para 96,6%.

A incidência de doença multiglandular varia entre 0 e 11% quando a paratireoidectomia minimamente invasiva é realizada em conjunto com a dosagem intraoperatória do PTH. Esse valor é menor que a taxa reportada (8 a 33%) por serviços, nos quais a exploração cervical bilateral é a cirurgia de escolha em HPT, o que tem intrigado e desestimulado alguns cirurgiões a utilizar o monitoramento intraoperatório do PTH como critério único para definir a extensão da cirurgia. O receio desses especialistas é de que o PTH intraoperatório não seja suficientemente sensível para detectar todas as possíveis paratireoides anormais. Algumas dessas glândulas, principalmente se estiverem com seu tamanho aumentado, poderiam ser pouco ativas no momento da cirurgia, mas se tornar hiperfuncionantes no futuro, após a remoção do adenoma dominante, levando à persistência ou à recorrência do HPT. Se isso fosse verdadeiro, a taxa dessas complicações deveria ser maior na paratireoidectomia minimamente invasiva,

o que não se verifica no acompanhamento em longo prazo dos pacientes. Na realidade, a taxa é consistentemente baixa (menor que 3%) e semelhante à da cirurgia tradicional. Portanto, o mais provável é que a maior incidência de doença multiglandular observada na exploração cervical bilateral seja decorrente da dissociação entre tamanho e função das paratireoides, ou seja, nem toda glândula aumentada de volume é necessariamente hiperfuncionante.

HPT secundário/terciário

As indicações e a interpretação dos resultados do PTH intraoperatório em pacientes com HPT secundário/terciário submetidos à paratireoidectomia subtotal ou total não estão bem esclarecidas, em razão da falta de estudos de longo prazo com grupos homogêneos de pacientes. Os principais motivos da controvérsia são: (i) a maioria dos pacientes com HPT associado à doença renal tem hiperplasia das quatro paratireoides, sendo necessária a remoção de todas as glândulas antes que ocorra a queda dos níveis do PTH; (ii) alterações metabólicas inerentes à insuficiência renal provocam variações significativas no clareamento do PTH circulante, dificultando a padronização de critérios fidedignos para a queda efetiva do PTH; (iii) fragmentos carboxiterminais como o PTH 7-84, que possuem meia-vida mais prolongada que a molécula intacta, tendem a se acumular na insuficiência renal e podem provocar reação cruzada em ensaios rápidos de PTH intacto, contribuindo para a queda mais lenta e irregular dos níveis hormonais. O problema foi avaliado por Kaczirek et al., que demonstraram as limitações dos ensaios rápidos de PTH intacto e a possível superioridade dos ensaios bioativos para confirmar o sucesso da paratireoidectomia em pacientes com HPT secundário.

Os dados da literatura em relação ao uso do PTH intraoperatório no HPT secundário/terciário são controversos. Em uma série de 95 pacientes com HPT secundário, Weber et al. mostraram que uma queda do PTH maior que 50, 70 ou 90%, 15 minutos após paratireoidectomia total (com autotransplante em 78 pacientes), foi preditiva da cura do HPT (níveis normais de cálcio e PTH por pelo menos 6 meses após a cirurgia) em 96%, 96% e 97% dos pacientes, respectivamente; nos pacientes em que o PTH intraoperatório, caiu para níveis normais, todos ficaram curados da doença. No HPT terciário pós-transplante renal, alguns especialistas sugerem que o PTH intraoperatório pode ser útil para guiar a paratireoidectomia, já que 9 a 30% deles apresentam um adenoma único em vez de hiperplasia difusa das quatro paratireoides. Para avaliar essa estratégia, Haustein et al. estudaram 32 pacientes

com HPT terciário (29 com hiperplasia difusa, 1 com adenoma único e 2 com adenoma duplo); uma queda do PTH intraoperatório maior que 50% em relação ao valor basal, 10 minutos após ressecção da(a) paratireoide(s) hiperfuncionante(s), corretamente previu o sucesso da cirurgia em todos os casos. Segundo os autores, o uso do PTH intraoperatório foi útil para determinar a extensão da paratireoidectomia em 16% das cirurgias, taxa semelhante à reportada em pacientes com HPT primário. Resultados semelhantes foram obtidos por Thanasoulis et al., que compararam a queda do PTH intraoperatório em 63 pacientes com HPT primário e 9 com HPT terciário. Em 71 dos 72 casos, houve queda do PTH maior que 50% em relação ao valor basal; o decréscimo do PTH foi semelhante nas formas primária e terciária (85,3% *vs.* 88,6%, respectivamente), assim como a taxa de normocalcemia no acompanhamento médio de 10 a 11 meses (97% *vs.* 100%, respectivamente).

Formas hereditárias de HPT

O tratamento cirúrgico do HPT familial isolado ou associado à neoplasia endócrina múltipla geralmente inclui a exploração cervical bilateral, seguida da retirada de 3½ das paratireoides ou remoção total das glândulas com ou sem autotransplante do tecido paratireoidiano. Como esses procedimentos mais extensos podem resultar em hipoparatiroidismo permanente em até 40% dos casos, vários especialistas tentaram avaliar se uma cirurgia menos radical guiada pela monitoração intraoperatória do PTH poderia ser útil nessas patologias.

Em um estudo de 15 pacientes com HPT familial isolado, 14 foram submetidos a uma cirurgia mais conservadora (excisão de apenas uma paratireoide hiperfuncionante detectada por exames pré-operatórios de imagem) guiada pelo uso do PTH intraoperatório. Uma queda do PTH maior ou igual a 50% em relação valor basal foi capaz de identificar 93% dos pacientes curados da doença. A incidência de doença multiglandular detectada nessa série pelo uso do PTH intraoperatório foi de 13%, taxa bem menor que a reportada (45 a 75%) quando as paratireoides são avaliadas apenas pelo tamanho e pela histopatologia durante a exploração cervical bilateral. Houve recorrência do HPT em 1 paciente e desenvolvimento de hipoparatireodismo em 3 deles (um após ressecção de 3½ das paratireoides e 2 após remoção de apenas uma glândula). Os autores concluíram que a paratireoidectomia guiada pelo uso do PTH intraoperatório é uma alternativa nessa patologia, em virtude do menor risco de hipoparatireoidismo permanente, porém, os pacientes devem ser informados sobre a maior taxa de recorrência do HPT.

Em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1, o padrão de decaimento do PTH difere do HPT primário esporádico. Há uma queda dos níveis de PTH em torno de 20% por glândula retirada, com redução dos valores hormonais para aproximadamente 20% do basal após extirpação de todas as paratireoides. Portanto, o alvo nesses pacientes é a diminuição das concentrações de PTH ao redor de 80% do basal, com valores ao final da cirurgia dentro do intervalo de referência ou próximos ao limite de detecção do ensaio utilizado.

Em um estudo recente de 52 pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 submetidos à exploração cervical bilateral (paratireoidectomia subtotal com timectomia transcervical em 45), os níveis do PTH intraoperatório coletado 10 minutos após excisão da última glândula foram analisados de acordo com o percentual de queda em relação ao valor pré-incisão e também comparados com o intervalo de referência do ensaio. Em 49 pacientes (94%), houve queda do PTH intraoperatório maior ou igual a 75%; nesse grupo, 43 pacientes apresentaram normocalcemia e 6 tiveram recidiva do HPT nos 6 primeiros meses após a cirurgia. Dos 3 pacientes (6%) com queda do PTH intraoperatório menor que 75%, 2 ficaram curados da doença e 1 foi perdido durante o acompanhamento pós-operatório. Os níveis do PTH após excisão da última glândula permaneceram acima do intervalo de referência em 4 pacientes; 1 apresentou normocalcemia, 2 hipocalcemia e 1 teve HPT persistente no pós-operatório. Nos outros 48 pacientes em que os valores de PTH caíram dentro ou abaixo do intervalo de referência, 39 e 70% apresentaram hipocalcemia no pós-operatório e 7 e 28% evoluíram para hipoparatireoidismo permanente, respectivamente. Com base nesses dados, os autores concluíram que o PTH intraoperatório não é capaz de discriminar entre pacientes curados e não curados do HPT associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e que, portanto, o teste agrega pouco valor e não influencia o tratamento cirúrgico dessa patologia.

Carcinoma de paratireoide

Há poucos dados publicados sobre o uso do PTH intraoperatório em carcinoma de paratireoide, em razão da raridade dessa patologia. Solorzano et al. avaliaram 8 pacientes com essa patologia, os quais foram submetidos a onze intervenções cirúrgicas. Em 10 (91%), houve queda do PTH intraoperatório maior que 50% em relação ao valor basal aos 10 minutos pós-ressecção, porém, apenas 7 (70%) mantiveram normocalcemia por mais de 6 meses após a cirurgia; nos outros 3 casos, houve recidiva da doença. Em uma cirurgia, a queda do PTH intraoperatório foi menor que 50% e não houve cura do HPT.

Os autores concluíram que o critério de queda do PTH maior que 50% tem menor acurácia em predizer a completa ressecção do carcinoma de paratireoide (principalmente em reintervenções cirúrgicas) se comparado ao adenoma. Em outro estudo de Abdelgadir Adam et al., 4 pacientes com carcinoma de paratireoide foram submetidos à ressecção inicial em bloco; todos apresentaram queda do PTH intraoperatório maior que 50% (média 94%) e normocalcemia por 6 meses após a cirurgia. Em resumo, embora a redução efetiva do PTH intraoperatório possa predizer a normocalcemia logo após a cirurgia, em períodos mais longos ela não é capaz de prever a recorrência do HPT, provavelmente porque esta complicação é decorrente do recrudescimento do tumor e não da presença inicial de doença multiglandular.

Reintervenção cirúrgica

As reintervenções cirúrgicas no pescoço podem ser necessárias em pacientes com HPT persistente ou recorrente ou naqueles submetidos à tireoidectomia prévia. Nesses casos, a presença de fibrose pode dificultar a cirurgia, reduzindo a taxa de sucesso e aumentando o índice de complicações em relação ao procedimento inicial.

Vários estudos de reintervenção cirúrgica em pacientes com HPT, em especial a forma primária, mas também a secundária/terciária ou naqueles com tireoidectomia prévia, demonstraram maior taxa de cura com o uso do PTH intraoperatório. Irvin et al. compararam o sucesso da reintervenção cirúrgica com ou sem o uso do PTH intraoperatório em 50 pacientes com HPT persistente previamente submetidos à exploração cervical. Em 31 das 33 cirurgias em que o PTH intraoperatório foi monitorado, o cálcio sérico normalizou-se no pós-operatório; nesse casos, o PTH intraoperatório foi utilizado para lateralização da paratireoide hiperfuncionante (por intermédio da dosagem simultânea nas veias jugulares bilaterais ou aumento dos níveis do PTH após massagem de áreas específicas), para identificar ou excluir a presença de tecido paratireoidiano em estruturas suspeitas removidas (evitando a necessidade de biópsia de congelação) ou para confirmar a excisão da(s) paratireoide(s) hiperfuncionante(s), principalmente em pacientes com resultados duvidosos ou inconclusivos em cintilografias pré-operatórias com sestamibi. Nos 14 pacientes operados antes da introdução do PTH intraoperatório, a taxa de hipercalcemia (24%) após a cirurgia foi maior. Em outro estudo realizado por Thompson et al., o PTH intraoperatório foi monitorado em 16 dos 124 pacientes com HPT persistente ou recorrente submetidos à reintervenção cirúrgica.

A queda do PTH maior que 70%, quando coletado 20 minutos após excisão de uma ou mais glândulas e comparado ao valor basal, foi capaz de prever o sucesso da cirurgia em 14 dos 16 pacientes curados. Em 2 pacientes com doença multiglandular, o PTH caiu para 50 a 60% do valor basal em um caso e a cirurgia foi terminada precocemente, sem sucesso; no outro paciente, a queda do PTH foi menor que 50%, mas houve cura do HPT.

Com base nesses dados, as diretrizes da National Academy of Clinical Biochemistry (EUA, 2006) recomendam a monitoração intraoperatória do PTH em pacientes com HPT submetidos à reintervenção cirúrgica das paratireoides, pois o teste aumenta a taxa de sucesso do procedimento.

Lateralização da paratireoide hiperfuncionante

A dosagem rápida do PTH pode ser utilizada para identificar o lado do pescoço em que se encontra a paratireoide hiperfuncionante. O procedimento é particularmente útil em pacientes com HPT que apresentem exames pré-operatórios de imagem negativos ou inconclusivos, podendo ser realizado em consultório ou na sala cirúrgica, imediatamente antes do início da paratireoidectomia. As veias jugulares internas são puncionadas simultaneamente na porção mais caudal possível, de preferência com o auxílio da ultrassonografia, com uma agulha calibre 23 ou 25 conectada a uma seringa de 5 ou 10 mL; 3 a 5 mL de sangue são coletados em tubo com EDTA ou heparina lítica, e o PTH é dosado no ensaio rápido. Um gradiente maior que 5% (de acordo com Ito et al.) ou maior que 10% (de acordo com Carneiro et al.) entre as veias jugulares sugere que a paratireoide hiperfuncionante está localizada no lado em que o nível do PTH é maior, o que se confirma em 71 a 80% dos casos. Em um estudo mais recente realizado em 59 pacientes com HPT primário, Maceri et al. mostraram que, quanto maior a diferença entre os valores absolutos do PTH medido nas duas veias jugulares, maior a chance de o teste predizer corretamente o lado em que se encontra a paratireoide hiperfuncionante; diferenças maiores que 200, entre 20 e 199 ou entre 1 e 19 apresentaram índice de acerto de 100%, 88% ou 69%, respectivamente.

Identificação de tecido paratireoidiano

A dosagem rápida do PTH em lavado de punção com agulha fina permite analisar a presença de tecido paratireoidiano em estruturas cervicais de origem incerta, podendo ser realizada no ambulatório com o auxílio da ultrassonografia ou durante a exploração cirúrgica cervical. A punção é, em geral, realizada

com agulha calibre 23 ou 25, a qual é depois lavada com 1 a 2 mL de salina; o material é colocado em tubo seco ou com EDTA e centrifugado por 10 segundos, e o sobrenadante é analisado no ensaio rápido de PTH. Os níveis de PTH em punção de tecido paratireoidiano foram maiores que 1.500 ou 811 pg/mL nos estudos de Pelizzo et al. e Perrier et al., respectivamente, sendo muito mais elevados do que os valores obtidos em linfonodos, nódulos tireoidianos, timo ou tecido adiposo. Portanto, a técnica permite confirmar a presença de tecido paratireoidiano com 100% de acurácia, talvez de maneira mais rápida e com menor custo que a citologia ou biópsia de congelação.

CONCLUSÃO

A monitoração intraoperatória do PTH é um procedimento de escolha para guiar a cirurgia em pacientes com HPT primário, particularmente no caso de paratireoidectomia minimamente invasiva. Essa recomendação baseia-se em evidências de melhoria no tratamento do paciente e em desfechos econômicos e operacionais favoráveis, sendo válida tanto para cirurgias iniciais como para reintervenções. Os critérios de queda do PTH maior ou igual a 50% em relação ao valor basal, ou decréscimo maior que 50% com normalização dos níveis hormonais após excisão da glândula hiperfuncionante, são os mais frequentemente utilizados para predizer a cura do HPT.

Por outro lado, estudos adicionais são necessários para definir o papel do PTH intraoperatório em pacientes com HPT secundário/terciário, formas hereditárias de HPT e carcinoma de paratireoide. Nessas doenças, ainda não há consenso sobre que critérios utilizar para interpretar os resultados de PTH e nem se a técnica é útil para guiar a extensão da paratireoidectomia ou predizer com acurácia a cura do HPT.

Outro ponto de controvérsia diz respeito aos inúmeros ensaios comerciais disponíveis para dosagem do PTH, nenhum dos quais se mostrou superior aos outros para a monitoração intraoperatória do PTH. Apesar de os ensaios de terceira geração (bioativos) apresentarem uma suposta vantagem metodológica sobre os de segunda geração (intactos), seus reais benefícios na dosagem intraoperatória do PTH ainda não foram demonstrados de maneira inequívoca na literatura. Além disso, a maioria dos ensaios rápidos de PTH é de segunda geração, existindo apenas um de terceira geração, não disponível no Brasil.

Outras potenciais aplicações do PTH rápido incluem sua dosagem em amostras coletadas de veias jugulares internas para lateralização da paratireoide hiperfuncionante, técnica particularmente útil em pacientes com exames pré-ope-

ratórios de imagem negativos ou inconclusivos. Finalmente, a dosagem rápida de PTH em lavado de punção aspirativa com agulha fina pode auxiliar na identificação de tecido paratireoidiano em estruturas cervicais de origem incerta.

BIBLIOGRAFIA

1. Abdel-Misih SRZ, Broome JT, Li X, Arrese D, Kenneth Jacobs J, Chambers EP, et al. Changing intraoperative parathyroid hormone collection sites from peripheral to central does not affect predictive accuracy during minimally invasive parathyroidectomy. Ann Surg Oncol. 2011;18:771-6.
2. Abdelgadir Adam M, Untch BR, Olson JA Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. The Oncologist. 2010;15:61-72.
3. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery. 1984;95:14-21.
4. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3114-21.
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3561-9.
6. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 2004;350:1746-51.
7. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6370-2.
8. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Shlomo M, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H (eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p.1237-304.
9. Brossard JH, Whittom S, Lepage R, D'Amour P. Carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone are not secreted preferentially in primary hyperparathyroidism as they are in other hypercalcemic conditions. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:413-9.
10. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. N Engl J Med. 1995;333:234-40.
11. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab. 1983;56:572-81.

12. Carneiro DM, Irvin GL, Inabnet WB. Limited versus radical parathyroidectomy in familial isolated primary hyperparathyroidism. Surgery. 2002;132:1050-5.
13. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL 3rd.Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? Surgery. 2003;134:973-9.
14. Carneiro-Pla C. Contemporary and practical uses of intraoperative parathyroid hormone monitoring. Endocrine Pract. 2011;17(Suppl 1):44-53.
15. Carneiro-Pla D. Effectiveness of "office"-based, ultrasound-guided differential jugular venous sampling (DVJS) of parathormone in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery. 2009;146:1014-20.
16. Carneiro-Pla D. Recent findings in the use of intraoperative parathyroid hormone monitoring in parathyroid disease. Current Opinion in Oncology. 2008;21:18-22.
17. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:1424-42.
18. Cavalier E, Carlisi A, Bekaert AC, Rousselle O, Chapelle JP, Delanaye P. New insights on the stability of the parathyroid hormone as assayed by an automated 3rd generation PTH assay. Clin Chim Acta. 2012;413:353-4.
19. Cayo AK, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Utility of intraoperative PTH for primary hyperparathyroidism due to multigland disease. Ann Surg Oncol. 2009;16:3450-4.
20. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. Arch Surg. 2006;141:483-7; discussion 487-488.
21. Corrêa PHS. Hiperparatireoidismo primário. In: Mendonça BB, Bonfá ESDO, Yoshinari NH, Corrêa PHS (eds.). Clínica médica. Volume 5: Doencas endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas. Barueri: Manole, 2009. p.474-80.
22. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Roy L, Gao P, Cantor T. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. Clin Chem. 2003;49:2037-44.
23. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:283-9.
24. Fraker DL, Harsono H, Lewis R. Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring. Long-term results. World J Surg. 2009;33:2256-65.
25. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone

1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. J Bone Miner Res. 2001;16:605-14.
26. Gardella TJ, Jüppner H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. Trends Endocrinol Metab. 2001;12:210-7.
27. Greene AB, Butler RS, McIntyres, Barbosa GF, Mitchell J, Berber E, et al. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. J Am Coll Surg. 2009;209:332-43.
28. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. Recent Prog Horm Res. 1976;33:249-308.
29. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. Clin Endocrinol. 2000;52:329-38.
30. Harrison BJ, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg. 2009;394:799-809.
31. Haustein SV, Mack E, Starling JR, Chen H. The role of intraoperative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. Surgery. 2005;138:1066-71.
32. Hughes DT, Miller BS, Doherty GM, Gauger PG. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with recognized multiglandular primary hyperparathyroidism. World J Surg. 2011;35:336-41.
33. Inabnet WB. Intraoperative parathyroid hormone monitoring. World J Surg. 2004;28:1212-5.
34. Irvin GL 3rd, Molinari AS, Figueroa C, Carneiro DM. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. Ann Surg. 1999;229:874-8; discussion 878-9.
35. Ito F, Sippel T, Lederman J, Chen H. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. Ann Surg. 2007;245:959-63.
36. Jarrige V, Nieuwenhuis JH, van Son JPHF, van Son JP, Martens MF, Vissers JL. A fast intraoperative PTH point-of-care assay on the Philips handheld magnotech system. Langenbecks Arch Surg. 2011;396:337-43.
37. Joly D, Drueke TB, Alberti C, Houillier P, Lawson-Body E, Martin KJ, et al. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a cross-sectional study. Am J Kidney Dis. 2008;51:987-95.
38. Kaczirek K, Prager G, Riss P, Wunderer G, Asari R, Scheuba C, et al. Novel parathyroid hormone (1-84) assay as a basis for parathyroid hormone monitoring in renal hyperparathyroidism. Arch Surg. 2006;141:129-34.
39. Kandil E, Alabbas HH, Bansal A, Islam T, Tufaro AP, Tufano RP. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135:1206-8.
40. Lee JA, Inabnet WB 3rd. The surgeon's armamentarium to the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. J Surg Oncol. 2005;89:130-5.

41. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3001-5.
42. Maceri D, Kokot N, Green K, Montgomery V, Sharifi J. Split central venous sampling of parathyroid hormone: an adjunct to surgical exploration. Head Neck. 2011;33:1715-8.
43. Madorin C, Owen RP, Fraser W, Pellitteri PK, Radbill B, Rinaldo A, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012;269:1565-76.
44. Martin KJ, Akhtar I, González EA. Parathyroid hormone: new assays, new receptors. Semin Nephrol. 2004;24:3-9.
45. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. Endocr Rev. 2005;26:78-113.
46. Nilubol N, Weisbrod AB, Weinstein LS, Simonds WF, Jensen RT, Phan GQ, et al. Utility of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism undergoing initial parathyroidectomy. World J Surg. 2013;37:1966-72.
47. Pelizzo MR, Losi A, Boschin IM, Toniato A, Pennelli G, Sorgato N, et al. Rapid intraoperative parathyroid hormone assay in fine needle aspiration for differential diagnosis in thyroid and parathyroid surgery. Clin Chem Lab Med. 2010;48:1313-7.
48. Pellitteri PK. The role of intraoperative measurement of parathyroid hormone in parathyroid surgery. ORL. 2008;70:319-30.
49. Perrier ND, Ituarte P, Kikuchi S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH, et al. Intraoperative parathyroid aspiration and parathyroid hormone assay as an alternative to frozen section for tissue identification. World J Surg. 2000;24:1319-22.
50. Rajael MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Justified follow-up: a final ioPTH over 40 pg/mL is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism. Ann Surg Oncol. 2015:22:454-9.
51. Savoca R, Bock A, Kraenzlin ME, Schmid HR, Huber AR. An automated 'bio-intact' PTH assay: a step towards standardization and improved correlation with parathyroid function in renal disease. Clin Chim Acta. 2004;343:167-71.
52. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2036-40.
53. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med. 1999;341:1249-55.
54. Sokoll LJ, Remaley AT, Sena SF, Wians FH, Wu J, Librette SK, et al. Intraoperative parathyroid hormone. In: Nichols JH (ed.). Evidence-based practice for point-of-care testing. Washington: AACC Press DC, 2006. p.105-19.

55. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Lew JI, Rodgers SE, Montano R, Irvin GL 3rd. Intra-operative parathyroid hormone monitoring in patients with parathyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:3216-22.
56. Thanasoulis L, Bingener J, Sirinek K, Richards M. A successful application of the intraoperative parathyroid hormone assay in tertiary hyperparathyroidism. Am Surg. 2007;73:281-3.
57. Thompson GB, Grant CS, Perrier ND, Harman R, Hodgson SF, Ilstrup D, et al. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring. Arch Surg. 1999;134:699-704; discussion 704-5.
58. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. Ann Surg. 2011;253:585-91.
59. Weber T, Zeier M, Hinz U, Schilling T, Buchler MW. Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism. Wold J Surg. 2005;29:1176-9.
60. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res. 2006;21:171-7.
61. Wharry LI, Yip L, Armstrong MJ, Virji MA, Stang MT, Carty SE, et al. The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go? World J Surg. 2014;38:558-63.
62. Woodrum DT, Saunders BD, England BG, Virji MA, Stang MT, Carty SE, et al. The influence of sample site on intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy. Surgery. 2004;136:1169-75.
63. Yamashita H, Gao P, Cantor T, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, et al. Comparison of parathyroid hormone levels from the intact and whole parathyroid hormone assays after parathyroidectomy for primary and secondary hyperparathyroidism. Surgery. 2004;135:149-56.

8.1.5. Gonadotrofina coriônica humana (hCG)

INTRODUÇÃO

Os testes laboratoriais remotos (TLR) empregados em reprodução humana limitam-se a alguns marcadores detectados em urina ou soro, sendo o principal deles a gonadotrofina coriônica humana (hCG). Esse hormônio compreende um conjunto de moléculas independentes com sequência idêntica de aminoácidos, mas estrutura e função biológica distintas.

O hCG secretado durante a gestação normal é uma glicoproteína com 237 aminoácidos e peso molecular ao redor de 37 kDa, constituída por duas subunidades acopladas por ligações não covalentes. A subunidade alfa tem 92 aminoácidos (14,5 kDa) ligados por cinco pontes dissulfeto e duas cadeias laterais de oligossacarídios ligadas aos resíduos 52 e 78; é comum a outros hormônios glicoproteicos (hormônio luteinizante [LH], hormônio foliculoestimulante [FSH] e hormônio estimulante da tireoide [TSH]) e codificada por um único gene localizado no cromossomo 6 (6q14-q21). Já a subunidade beta tem 145 aminoácidos (22,2 kDa) ligados por seis pontes dissulfeto e quatro cadeias laterais de oligossacarídios, sendo duas ligadas aos resíduos 13 e 30 e quatro ligadas ao peptídio C-terminal rico em prolina e serina (resíduos 122 a 145). Essa subunidade é específica do hCG, pode ser secretada isoladamente e é codificada por oito genes distintos localizados no cromossomo 19 (19q13.32), próximo ao gene que codifica a subunidade beta do LH. Seus primeiros 115 aminoácidos apresentam 80% de homologia com a subunidade beta do LH, sendo apenas os últimos vinte resíduos exclusivos do hCG. O hCG não possui receptor específico, ligando-se principalmente ao receptor de LH.

As moléculas relacionadas ao hCG são as proteínas humanas com maior acidez e grau de glicosilação (28 a 39%). Essas glicoproteínas possuem ponto isoelétrico entre 3,2 e 3,5, o que lhes confere uma meia-vida prolongada na circulação (20 a 36 horas). Diversas isoformas são encontradas no sangue e na urina, sendo algumas secretadas diretamente por células e outras produtos de degradação do hCG intacto.

hCG regular (hCG-R)

O hCG-R é produzido pelo sinciciotrofoblasto, a camada mais externa de células do trofoblasto, tecido que reveste o blastocisto e serve para fornecer nutrientes ao embrião no início da gestação e, posteriormente, formar a placenta e as membranas fetais. É uma glicoproteína dimérica, com peso molecular de 37.180 Da e meia-vida de 36 horas, contendo 30% de carboidratos e oito cadeias laterais de oligossacarídios. Suas principais funções são endócrinas e incluem o estímulo à produção de progesterona pelo corpo lúteo nas 3 a 6 primeiras semanas de gestação, a angiogênese dos vasos uterinos, o desenvolvimento do cordão umbilical e o crescimento e a diferenciação do útero, da placenta e do feto. O hCG-R também suprime a atividade dos macrófagos, evitando dessa forma a rejeição imunológica da unidade fetoplacentária durante a nidação; além disso, promove o relaxamento do miométrio, inibindo as contrações uterinas durante a gravidez.

Níveis séricos e urinários de hCG-R aumentam exponencialmente no primeiro trimestre da gestação, duplicando a cada 2 dias, até atingir um pico ao redor da 10ª semana a contar da data da última menstruação. As concentrações diminuem entre a 10ª e a 16ª semana para aproximadamente 1/5 dos valores de pico e permanecem nesse patamar até o final da gestação. Na urina, a concentração de hCG-R é discretamente inferior aos níveis séricos no início da gestação, diminuindo proporcionalmente ao longo da gravidez.

hCG hiperglicosilado (hCG-H)

O hCG-H é produzido pelo citotrofoblasto, a camada interna de células do trofoblasto. É uma glicoproteína dimérica semelhante ao hCG-R, mas com maior peso molecular (42.800 Da) e maior teor de carboidratos (39%) em virtude da presença de cadeias laterais de oligossacarídios mais extensas e complexas. A hiperglicosilação do hCG altera a conformação espacial da molécula, expondo algumas sequências de aminoácidos que são comuns ao fator de crescimento TGFβ. As funções do hCG-H são principalmente autócrinas

e não endócrinas. Essa isoforma liga-se ao receptor do TGFβ presente nas células do citotrofoblasto, antagonizando a ação desse fator de crescimento; isso inibe a apoptose do citotrofoblasto e estimula a produção de colagenases e metaloproteinases, auxiliando o embrião a invadir a parede uterina durante a nidação. O hCG-H também promove a fusão das células do citotrofoblasto para formar o sinciciotrofoblasto, contribuindo com o desenvolvimento da placenta hemocorial. Sua produção está diminuída em casos de aborto e aumentada no coriocarcinoma e em tumores de células germinativas; nessas neoplasias, o hCG-H parece ser o principal promotor de crescimento das células cancerígenas.

Existem ensaios específicos para medir o hCG-H, disponíveis em alguns poucos laboratórios (Quest Diagnostics e USA hCG Reference Service, EUA). O hCG-H corresponde a 90% do hCG total secretado logo após a nidação. Os níveis séricos e urinários dessa isoforma caem para 73% e 61% do hCG total, respectivamente, na 4ª semana de gestação, próximos à data em que deveria ocorrer a próxima menstruação caso não houvesse fertilização do óvulo, época em que a maioria dos testes de gravidez é realizada. As concentrações séricas e urinárias diminuem, respectivamente, para 50% e 51% na 5ª semana, 10% e 20% na 10ª semana e 0,5% e < 5% no 3º trimestre da gestação.

hCG sulfatado (hCG-S)

O hCG-S é secretado de forma pulsátil e em pequenas quantidades pelos gonadotrofos da hipófise anterior. Também é uma glicoproteína dimérica com 36.150 Da, mas possui meia-vida menor que 20 horas na circulação. É secretado juntamente com o LH durante o ciclo menstrual normal, porém em concentrações muito menores (1/50 do LH); entretanto, como é clareado da circulação muito mais lentamente que o LH, sua atividade biológica é 50 vezes maior. Suas funções endócrinas são semelhantes às do LH e incluem o estímulo à produção de androstenediona pelas células da teca na fase folicular e de progesterona pelo corpo lúteo na fase lútea, além da indução da ovulação no meio do ciclo menstrual.

Os níveis séricos de hCG medidos no dia do pico pré-ovulatório de LH em 277 ciclos menstruais avaliados por Cole et al. foram 1,54 ± 0,90 mIU/mL. Na menopausa, essas concentrações aumentam paralelamente ao incremento do LH e do FSH, atingindo valores ao redor de 7 a 8 mIU/mL (pico de 29 a 33 mIU/mL); após ooforectomia, os níveis podem subir ainda mais, chegando a 39 mIU/mL. Nesses casos, e também em amostras coletadas em período pró-

ximo ao da ovulação em mulheres com ciclos menstruais normais, os valores mais elevados de hCG podem resultar em testes positivos de gravidez.

Subunidade beta livre (βhCG) e sua variante hiperglicosilada (βhCG-H)

O βhCG e o βhCG-H são produzidos por células tumorais em quase todos os tipos de cânceres em fase avançada (exceto o coriocarcinoma e os tumores de células germinativas, que são induzidos pelo hCG-H desde o início da doença). Essas isoformas são glicoproteínas constituídas apenas pela subunidade beta e, portanto, têm somente seis em vez de oito cadeias laterais de oligossacarídios. O βhCG tem peso molecular de 23.300 Da e 31% de carboidratos, ao passo que o βhCG-H tem 27.600 Da e 42% de carboidratos em sua estrutura. Ambos são clivados pela elastase leucocitária e rapidamente clareados da circulação pelos rins e pelo fígado, por isso são detectados no sangue em apenas 30% das neoplasias avançadas. Essas moléculas possuem funções autócrinas semelhantes às do hCG-H, ou seja, ligam-se ao receptor e antagonizam a ação do TGFβ, levando à inibição da apoptose celular e induzindo ao crescimento tumoral.

O βhCG detectado na gestação advém da dissociação do hCG intacto, sendo destituído de atividade biológica. Seus níveis séricos atingem um pico ao redor da 10ª semana de gestação. Essa subunidade representa, no entanto, apenas 0,9% do hCG total medido no sangue no 2º mês e 0,5% no final da gestação; na urina, essas proporções podem ser muito maiores, chegando a 9 e 40%, respectivamente.

Subunidade alfa livre (αhCG) e sua variante hiperglicosilada (αhCG-H)

Além das formas diméricas de hCG e das formas livres da subunidade beta, existem ainda a subunidade alfa livre e sua variante hiperglicosilada, que podem ser detectadas tanto no sangue como na urina. O αhCG, geralmente, advém da dissociação do hCG dimérico. Já o αhCG-H pode ser secretado diretamente pelo trofoblasto ou por outros tecidos, como ocorre em adenomas hipofisários produtores de LH, FSH ou TSH. Essa variante possui cadeias laterais complexas e grandes de oligossacarídios que impedem sua ligação com a subunidade beta, fazendo com que seja secretada isoladamente.

Os ensaios de hCG, geralmente, não estabelecem diferenças entre αhCG e αhCG-H, de modo que ambos são medidos conjuntamente. O αhCG corresponde a 5% do hCG total detectado no sangue no 2º mês e a 54% no final da gestação. Essas proporções são um pouco maiores na urina, a maior parte correspondendo ao αhCG-H, segundo estudos de eletroforese.

Produtos de degradação do hCG

Essas formas resultam da degradação do hCG secretado, por isso não são diretamente produzidas pelos tecidos. O hCG é metabolizado por quatro vias distintas, todas levando à perda de atividade biológica da molécula. A primeira via consiste no clareamento do hCG, que ocorre de maneira contínua mas lenta; 78% do hormônio é metabolizado pelo fígado, e o restante, excretado pelos rins. A segunda via é exercida pelas neuroaminidases dos macrófagos, que provocam a perda de ácido siálico das cadeias laterais do hCG, acelerando o clareamento do hormônio. A terceira via consiste na clivagem do hCG nas posições 44-45 ou 47-48 da subunidade beta pela elastase leucocitária, levando à formação do hCG clivado (*nicked hCG*). Isso provoca a abertura e o desdobramento da molécula, facilitando a dissociação das duas subunidades (quarta via). A elastase também pode clivar a molécula na posição β92-93, liberando o segmento C-terminal da subunidade beta, o principal responsável pela acidez do hCG. Todos esses processos agem sinergisticamente para acelerar o clareamento do hCG da circulação, reduzindo sua meia-vida de 36 horas para alguns minutos.

As formas de degradação encontradas no sangue são o hCG clivado (nhCG), o hCG hiperglicosilado clivado (nhCG-H), a subunidade beta livre clivada (nβhCG) e a subunidade beta livre hiperglicosilada clivada (nβhCG-H). Existem também variantes dessas moléculas desprovidas do segmento C-terminal da subunidade beta. Os níveis séricos e urinários das formas clivadas atingem um pico ao redor da 10ª semana de gestação, representando 9% do hCG total no 2º mês e 21% no final da gestação.

Na urina, a principal forma de degradação encontrada é o fragmento do cerne nuclear (β-*core* ou cfβhCG), com peso molecular de 9.000 Da (aproximadamente 1/4 do hCG-R). Esse fragmento é o produto final da degradação do hCG, sendo constituído pelos segmentos 6-40 e 55-92 ligados por cinco pontes dissulfeto. É produzido pela ação de amino e carboxipeptidases confinadas aos rins, por isso é detectado quase que exclusivamente na urina e não no sangue. Os níveis urinários do cfβhCG atingem um pico ao redor da 10ª semana de gestação; no 2º mês, representam 58% do hCG urinário total, aumentando para 305% no final da gravidez.

DETERMINAÇÃO DO HCG

O hCG pode ser dosado por métodos quantitativos ou qualitativos. Os primeiros são realizados no laboratório e fornecem uma medida mais sensível e

precisa dos níveis de hCG no soro, o material mais comumente empregado; podem também ser processados em urina ou outros fluídos biológicos. Já os ensaios qualitativos são utilizados como testes laboratoriais remotos (TLR-hCG) para detecção ou exclusão imediata de gravidez; geralmente são realizados em urina em clínicas, serviços de emergência ou antes de exames ou intervenções que possam comprometer o feto. Alguns também são processados em soro em laboratórios de pequeno porte, que não dispõem do ensaio quantitativo, para liberação rápida do resultado do hCG. Outra indicação frequente dos TLR-hCG é a detecção precoce de gravidez em domicílio por leigos.

Ensaios quantitativos de hCG

A dosagem quantitativa do hCG é indicada principalmente para o diagnóstico de gravidez e suas anormalidades, triagem de síndrome de Down e trissomia do 18 e monitoramento de tumores produtores de hCG.

Metodologia

O primeiro ensaio quantitativo de hCG foi o radioimunoensaio competitivo, inicialmente descrito em 1967. O método empregava anticorpos policlonais dirigidos contra a subunidade beta da molécula e um traçador radioativo. Em geral, o ensaio reconhecia todas as variantes contendo a subunidade beta, tanto as diméricas quanto as isoformas livres. Na década de 1980, a metodologia foi, gradativamente, substituída pelos ensaios imunométricos não competitivos tipo sanduíche, que possuem sensibilidade e especificidade muito superiores às do radioimunoensaio. A técnica utiliza diversos anticorpos (de captura ou detecção) dirigidos contra epítopos específicos da molécula intacta ou de suas subunidades livres. Existem pelo menos cinco sítios antigênicos distintos identificados no hCG intacto, quatro no nhCG, dois no αhCG, seis no βhCG, cinco no nβhCG e quatro no cfβhCG. Portanto, dependendo dos anticorpos utilizados pelos fabricantes dos ensaios, eles podem reconhecer diferentes regiões e isoformas da molécula. O anticorpo de captura, em geral, é monoclonal e altamente específico para determinados epítopos, mais comumente da subunidade beta. Esse anticorpo, frequentemente, está imobilizado à fase sólida (tubo/poço de reação ou pérola) e serve para "capturar" o hCG presente na amostra. Alguns ensaios possuem um segundo anticorpo de captura para ligar o βhCG. O anticorpo de sinal, em geral, é menos específico e se liga à subunidade alfa ou a sítios antigênicos da subunidade beta distantes dos reconhecidos pelo anticorpo de captura; pode ser mono ou policlonal e geralmente é marcado com traçador enzimático, fluorescente ou quimioluminescente.

Desempenho analítico

Apesar dos inúmeros ensaios comerciais disponíveis para a dosagem quantitativa do hCG, não há, no presente momento, nenhum método de referência para a quantificação desse hormônio. Existem alguns projetos em desenvolvimento empregando a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, que são capazes de medir cada uma das isoformas do hCG e podem se tornar o padrão-ouro no futuro.

A sensibilidade funcional (limite de quantificação) da maioria dos ensaios comerciais de hCG é ao redor de 1 mIU/mL. Dependendo da combinação de anticorpos utilizados pelo fabricante, os ensaios detectam apenas o hCG-R, o hCG-R mais βhCG, somente as formas diméricas (hCG-R mais nhCG), formas diméricas mais βhCG ou então todas as formas intactas ou clivadas de hCG e βhCG mais o fragmento cfβhCG. Em um estudo avaliando doze ensaios das principais plataformas automatizadas, o único método capaz de detectar todas as formas de hCG foi o IMMULITE (Siemens), além do radioimunoensaio manual tradicional. A heterogeneidade dos anticorpos utilizados é responsável por grande parte da variação observada entre os diferentes ensaios de hCG. Conforme demonstrado por Cole et al., os valores de hCG obtidos em sete ensaios distintos apresentaram variação de até 1,9 vez em gestantes normais e de duas ou mais vezes em pacientes com doença trofoblástica. Dois outros estudos avaliaram inúmeros ensaios comerciais com relação à capacidade de recuperação de padrões purificados contendo diferentes isoformas de hCG (hCG-R, nhCG, βhCG, nβhCG e cfβhCG, correspondentes aos First WHO International Reference Reagents) adicionados a soro livre do hormônio. Todos os métodos detectaram o hCG-R e o nhCG, mas com graus variados de recuperação, alguns superestimando e outros subestimando os valores. A quantificação do βhCG e do nβhC foi ainda mais variável, sendo que alguns ensaios não reconheceram essas subunidades. Já o fragmento cfβhCG foi detectado pela minoria dos ensaios, todos subestimando essa variante com exceção dos radioimunoensaios.

Outra fonte de heterogeneidade entre os ensaios de hCG está relacionada ao calibrador utilizado. A maioria dos ensaios é calibrada atualmente contra o Third (IS 75/537) or Fourth (IS 75/589) WHO International Standard for hCG (National Institute for Biological Standards and Control – NIBSC da Organização Mundial da Saúde – OMS), ambos provenientes do hCG purificado CR119, originalmente preparado na Universidade de Columbia (Nova York, EUA) e depois cedido à OMS. O material contém 91% de hCG intacto e 9% de hCG cli-

vado, sendo 1 µg correspondente a 9,3 IU. Os fabricantes de ensaios comerciais de hCG utilizam esse material para calibrar seus padrões, que são inicialmente obtidos por extração orgânica de urina ou tecnologia recombinante e depois liofilizados e reconstituídos em matriz de soro humano. Se provenientes de urina, os padrões podem conter quantidades significativas e variáveis de nhCG, βhCG e cfβhCG, sendo, portanto, específicos para um determinado método, o que contribui com a heterogeneidade dos resultados obtidos em diferentes ensaios. Existem também padrões específicos para o αhCG e o βhCG (International Reference Preparation 75/551 for βhCG), fornecidos pelo NIBSC. Na década de 1990, o Working Group for the Standardization of hCG da International Federation of Clinical Chemistry preparou novos padrões de várias isoformas de hCG (denominados First WHO International Reference Reagents), aos quais foram atribuídas concentrações molares específicas. No presente momento, os padrões são utilizados principalmente para avaliar e caracterizar a especificidade analítica dos ensaios de hCG.

Seleção do ensaio

A maioria das bulas dos ensaios de hCG não especifica os sítios antigênicos reconhecidos pelos anticorpos nem as isoformas detectadas, o que dificulta a escolha do melhor ensaio para determinada aplicação. Para o diagnóstico precoce de gravidez, é importante que o ensaio detecte o hCG-H, já que, nas primeiras 5 semanas de gestação, essa isoforma corresponde a mais de 50% do hCG total. Infelizmente, vários ensaios comerciais, tanto quantitativos quanto qualitativos, não reconhecem bem essa isoforma, o que pode levar a resultados falso-negativos no início da gravidez. Por outro lado, o βhCG corresponde a menos de 1% do hCG sérico em gestações normais, não havendo vantagem em ensaios que detectam essa subunidade livre. Na urina, a principal forma encontrada a partir do 2º mês de gestação é o cfβhCG, sendo fundamental utilizar um método que reconheça bem esse fragmento.

Para a triagem da síndrome de Down e da trissomia do cromossomo 18 durante a gestação, assim como para a monitoração de doença trofoblástica após curetagem uterina ou término da gravidez, ensaios específicos para βhCG que reconheçam as formas íntegra e clivada parecem ser os mais indicados. Esse também é o caso de neoplasias em estágio avançado, nas quais o βhCG pode servir como um marcador da evolução da doença. Nessas situações, em geral, há uma proporção mais elevada e variável de diferentes isoformas, contribuindo com a divergência de resultados obtidos nos diferentes ensaios.

O coriocarcinoma e os tumores de células germinativas dos testículos e dos ovários são neoplasias malignas, nas quais o hCG-H parece ser o promotor da doença. Ele é detectado desde o início da doença e funciona como um marcador do câncer. Portanto, nesses casos, o ideal é utilizar um ensaio específico ou capaz de reconhecer essa isoforma, além de outras.

Ensaios qualitativos de hCG

Os ensaios qualitativos de hCG estão entre os TLR mais utilizados, representando $ 228 milhões de dólares em vendas, nos EUA, em 2012. No Brasil, os testes foram introduzidos na década de 1980 e, atualmente, há inúmeros tipos comercializados no país. Apesar da designação genérica de TLR, os ensaios qualitativos de hCG são, frequentemente, subdivididos em POC (*point-of-care*) e OTC (*over the counter*). Os POC destinam-se a uso profissional em clínicas, hospitais, centros diagnósticos ou mesmo laboratórios. Já os OTC são vendidos diretamente a leigos em farmácias para uso domiciliar.

Indicações

Os POC são utilizados em serviços de saúde, principalmente para avaliar a possibilidade de aborto, gravidez ectópica ou mola, em mulheres que se apresentam no pronto atendimento com dor abdominal e/ou sangramento vaginal, e também para excluir gravidez antes de exames radiológicos ou intervenções clínicas/cirúrgicas que possam comprometer o feto. O material mais utilizado é a urina, em virtude da maior facilidade de coleta, de preferência a primeira micção da manhã, já que é mais concentrada. Os POC também podem ser realizados em soro, sendo os resultados em geral mais confiáveis que a medida na urina. Por outro lado, os OTC são processados apenas em urina e destinam-se principalmente à detecção precoce de gravidez em domicílio.

A utilidade dos POC processados em soro tem sido questionada por vários motivos: primeiro, porque o teste requer a coleta de sangue venoso e, portanto, não pode ser realizado fora de serviços de saúde; segundo, porque os ensaios quantitativos realizados em soro em laboratórios clínicos conseguem disponibilizar resultados de hCG em 10 a 20 minutos, com sensibilidade muito melhor que a dos testes qualitativos (1 a 2 *vs* 10 a 25 mIU/mL). Um estudo comparando o ensaio qualitativo com o quantitativo em uma única instituição americana mostrou que a maioria dos médicos preferia o teste qualitativo em urina; mesmo entre aqueles que optaram pela medida em soro, a preferência foi pelo ensaio qualitativo por acreditarem ser um teste mais rápido. Entretanto, nesse

trabalho, apesar do menor tempo de execução do ensaio qualitativo em soro em relação ao quantitativo (média de 29,1 *vs* 51,1 minutos, respectivamente, $p<0{,}0001$), o tempo de liberação final dos resultados não foi estatisticamente diferente (média de 105,5 *vs* 92,0 minutos, $p=0{,}20$), talvez em razão do tempo de transporte da amostra ao laboratório e de outros fatores não bem esclarecidos. O valor preditivo negativo foi de 99,9% para ambos os testes.

Metodologia

O primeiro ensaio qualitativo de hCG foi o Pregnosticon (Organon), baseado no princípio de inibição da hemaglutinação. O teste demorava 2 horas para disponibilizar o resultado e detectava apenas níveis de hCG maiores ou iguais a 200 mIU/mL. Ao longo do tempo, ele foi gradativamente substituído por ensaios qualitativos de mais rápida execução e melhor sensibilidade. Atualmente, esses testes fornecem resultados em 1 a 5 minutos e possuem sensibilidade de 10 a 25 mIU/mL em soro e de 20 a 25 mIU/mL em urina.

Os TLR-hCG modernos empregam o princípio da imunocromatografia, que é baseado no mesmo formato do ensaio imunométrico quantitativo. No TLR-hCG, o soro ou a urina é aplicado e absorvido em uma fita de nitrocelulose ou náilon. Enquanto o material biológico migra por capilaridade nessa fita para a zona de reação, o hCG é concentrado e liga-se ao anticorpo de sinal, que geralmente é monoclonal, dirigido contra a subunidade beta e marcado com enzima. Em seguida, o complexo hCG-anticorpo é imobilizado em fase sólida ao atravessar uma zona contendo o anticorpo de captura; ele pode ser mono ou policlonal e dirigido contra a subunidade alfa ou epítopos da subunidade beta diferentes dos reconhecidos pelo anticorpo de sinal. A zona de captura também contém um substrato que, na presença da enzima ligada ao anticorpo de sinal, provoca o aparecimento de uma linha colorida, indicando que o teste é positivo. Esses dispositivos, frequentemente, incluem anticorpos anti-imunoglobulinas e anti-LH para eliminar possíveis interferências inespecíficas ou provocadas pela presença de LH na urina. Os testes também dispõem de uma zona de controle interno, geralmente constituída por anticorpos anti-imunoglobulina de camundongo; eles reagem com o anticorpo de sinal (em geral, uma imunoglobulina de camundongo) durante a migração da urina na fita, mesmo quando o hCG está ausente na amostra, levando à produção de cor. Isso garante que o volume de urina ou soro adicionado ao dispositivo seja suficiente e que a migração da amostra e dos reagentes ocorreu normalmente para a zona de reação, validando o teste. Na maioria dos ensaios, a leitura do

resultado é manual, mas já existem dispositivos digitais que mostram em uma tela mensagens como "sim" ou "não" ou "grávida" ou "não grávida".

Desempenho analítico

De acordo com a Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, os TLR-hCG apresentam especificidade entre 77 e 100% e grande variação na sensibilidade diagnóstica, entre 31 e 100%. Não há TLR-hCG de referência, por isso esses dispositivos são geralmente validados por comparação/correlação com ensaios quantitativos. No Brasil, a Equipe de Produtos Diagnósticos de Uso *in vitro* (GEVIT/GGTPs) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ainda não estabeleceu critérios para validação dos TLR-hCG; portanto, cada fabricante define seus próprios critérios de qualificação, em geral baseados em procedimentos internacionais. Tendo em vista que os dados de desempenho analítico são oriundos do próprio fabricante, eles devem ser analisados com cautela e de preferência validados por laboratórios clínicos ou de referência. Em 2011, mais de 1.600 processos cíveis foram protocolados em decorrência de resultados falso-positivos ou falso-negativos de testes de gravidez.

Vários estudos demonstraram grande heterogeneidade nas isoformas de hCG encontradas na urina nas primeiras 4 a 5 semanas de gestação, época em que os TLR-hCG são mais utilizados. A expressão variável dessas isoformas dificulta o desenvolvimento de ensaios que detectem com elevada acurácia os baixos níveis de hCG presentes na urina em período próximo ao da data prevista da próxima menstruação (DPM), caso o ciclo não fosse gravídico. Em geral, a forma predominante na 4ª a 5ª semana de gestação é o hCG-H e, em menor grau, o βhCG; entretanto, em algumas gestantes, as formas diméricas não são mensuráveis ou estão presentes em níveis inferiores aos das subunidades livres. Dois estudos analisaram a sensibilidade e a especificidade analítica de diversos ensaios qualitativos (seis POC e seis OTC) em detectar diferentes isoformas de hCG em amostras de urina livre de hormônio, às quais foram acrescentados níveis crescentes de padrões específicos fornecidos pelo NIBSC (OMS). Dos doze ensaios avaliados, onze detectaram o hCG-R, nhCG e βhCG em todos os testes, ao passo que um POC só reconheceu as formas diméricas e nenhuma das subunidades livres; entretanto, o nβhCG e o fragmento cfβhCG foram consistentemente detectados em apenas nove e dois ensaios, respectivamente. O αhCG foi avaliado apenas em seis POC, não sendo detectado em nenhum. Um dos dois estudos também analisou os mesmos doze ensaios qualitativos,

utilizando amostras de urina coletadas de dez gestantes nos 10 primeiros dias após a DPM. As amostras continham diferentes proporções de hCG-R, hCG-H, βhCG e cfβhCG, representativas de urinas coletadas no início da gestação; todas foram inicialmente dosadas em ensaio quantitativo de hCG intacto, depois diluídas com urina livre de hormônio até atingir concentrações de hCG variando entre 0,8 e 100 mIU/mL e, no final, testadas em triplicata em cada um dos POC/OTC analisados. A sensibilidade analítica (menor concentração em que todos os três testes repetidos na mesma amostra foram positivos) variou bastante entre os diferentes ensaios e também entre as dez amostras avaliadas em um único método. Para surpresa dos pesquisadores, a sensibilidade foi, em geral, melhor que a declarada nas bulas dos *kits* (25 mIU/mL), sendo mais baixa nos OTC (0,4 a 12,5 mIU/mL) que nos POC (6,3 a 100 mIU/mL). Portanto, a sensibilidade analítica dos TLR parece variar não só em função do nível de hCG da amostra, mas também da proporção das isoformas presentes na urina, sendo alguns testes mais insensíveis a determinadas variantes (principalmente o hCG-H e cfβhCG) que outros.

Outro fator a ser considerado é a data mais precoce em que os TLR-hCG são capazes de detectar gravidez. Muitos fabricantes de OTC afirmam que seus dispositivos permitem o diagnóstico 4 dias antes da DPM com acurácia superior a 99%. Para avaliar essa questão, Cole testou o desempenho dos seis principais OTC utilizados nos EUA (versões manual e digital das três marcas mais vendidas) em urinas preparadas com concentrações baixas e variáveis de hCG-R, hCG-H, βhCG ou uma mistura dessas três isoformas, representativas das principais variantes encontradas no início da gestação. O autor demonstrou que apenas o produto First response® manual ou digital foi capaz de detectar todas as três variantes puras ou misturadas em concentrações de 5,5 mIU/mL; os demais ensaios testados apresentaram um limite de detecção bem mais elevado (22 mIU/mL). Em um segundo protocolo realizado em urina não manipulada de gestantes coletada ao redor da DPM (6 dias antes até 4 dias depois), o First response® manual e/ou digital corretamente identificou gravidez em 97% das 120 gestações na DPM, ao passo que os demais ensaios acertaram o diagnóstico em apenas 54 a 67% dos casos. Em urinas coletadas 4 dias antes da DPM, os seis ensaios juntos detectaram apenas 76% das gestações: 58 e 42% com as versões manual e digital do First response®, respectivamente, e 3,8 a 6,3% com os demais ensaios. Em resumo, o diagnóstico precoce de gravidez com elevada acurácia só foi possível com uma marca de OTC e ainda assim na DPM e não mais precocemente, como afirmam os fabricantes dos ensaios.

As limitações dos TLR-hCG na detecção precoce de gravidez foram analisadas em um estudo mais recente em que amostras de soro ou urina previamente dosadas em ensaio quantitativo de hCG foram analisadas em dois POC. Em concentrações de hCG maiores que 300 mIU/mL, praticamente todas as amostras testadas foram positivas. Entretanto, em níveis mais baixos de 20 a 300 mIU/mL em urina ou 10 a 300 mIU/mL em soro, a positividade caiu para 53 a 78% ou 78 a 91%, respectivamente. Nos soros com resultados falso-negativos nos POC, o hCG variou entre 5 e 40 mIU/mL; em muitas dessas amostras, assim como nas de urina, a leitura visual do teste foi duvidosa (fracamente positiva) e divergente quando efetuada por dois analistas de laboratório, sugerindo que, em níveis baixos de hCG, a interpretação do ensaio qualitativo pode ser complicada. Em resumo, os POC são excelentes quando o hCG é maior que 300 mIU/mL, mas apresentam baixa sensibilidade analítica quando ele se situa entre 20 e 300 mIU/mL. Nesses níveis, frequentemente encontrados na 4ª semana de gestação, os POC corretamente identificam gravidez em apenas 50% dos casos em urina e em uma porcentagem um pouco maior em soro (80%). No laboratório clínico comercial em que foi realizado o estudo, a prevalência de amostras da rotina com hCG urinário menor que 225 mIU/mL ou hCG sérico menor que 45 mIU/mL é ao redor de 4%, portanto a prevalência de resultados falso-negativos em TLR-hCG foi estimada em 2%. Considerando que esses são testes de alto volume, mesmo a baixa porcentagem pode resultar em um número significativo de pacientes afetados por resultados errados.

Vantagens e benefícios

A principal vantagem dos TLR-hCG é a maior rapidez na execução do ensaio, principalmente quando processado em urina. Isso deveria resultar em menor tempo de liberação do resultado (TAT), com consequente melhora na qualidade do atendimento ao paciente como: (i) redução do número de consultas ou do tempo de permanência em clínicas, pronto atendimentos ou centros diagnósticos; (ii) maior agilidade no diagnóstico e na tomada de decisão em casos urgentes, como gravidez ectópica rota; (iii) contraindicação de exames radiológicos, medicamentos ou cirurgias que possam comprometer o feto; (iv) inibição de comportamentos sociais que prejudiquem o feto, como fumar, beber, etc., principalmente quando os OTC são processados em domicílio antes do pré-natal. Entretanto, existem poucas evidências na literatura documentando esses supostos benefícios. Além disso, dependendo das circunstâncias, os ensaios qualitativos podem se tornar mais dispendiosos que a dosagem

quantitativa do hormônio. Portanto, antes de implementar um TLR-hCG em serviços de saúde, o laboratório clínico e a administração da instituição devem considerar algumas questões: o novo teste vai melhorar significativamente a qualidade do atendimento à paciente? Em que material (sangue ou urina) e em que local (pronto atendimento, laboratório satélite, clínica, serviço de radiologia, etc.) ele será processado? Quem realizará o teste (analistas de laboratório, enfermeiros ou médicos)?

Alguns estudos avaliaram o impacto da implementação do TLR-hCG principalmente em relação ao tempo de permanência de pacientes no pronto atendimento, um problema de grande importância no momento, haja vista a superlotação desses serviços em hospitais públicos e particulares, tanto no Brasil como em países desenvolvidos como os EUA. Portanto, um teste com TAT menor talvez pudesse agilizar o atendimento em serviços de emergência, acelerando o processo de decisão de dispensar ou internar pacientes. No estudo de Lazarenko et al., o mesmo POC de hCG foi processado em urina no pronto atendimento e em laboratório central, sendo efetuado pela enfermagem no pronto atendimento e por analistas no laboratório. Os resultados obtidos nos dois locais foram concordantes em 98,9% dos testes, sugerindo que enfermeiros(as) podem realizar o teste com acurácia semelhante à de analistas, desde que isso seja permitido por agências reguladoras governamentais e órgãos acreditadores. O TAT do hCG foi menor no pronto atendimento em relação ao laboratório central (média de 7,6 *vs* 67,4 minutos, respectivamente, $p<0,01$); a diferença foi atribuída não só ao tempo necessário para o transporte do material ao laboratório central, mas também ao maior tempo (média de 32,6 minutos) para a liberação do resultado no laboratório. Em outro estudo, Lee-Lewandrowski et al. mostraram que o TAT do hCG diminuiu significativamente depois que o teste passou a ser realizado em urina por POC em um laboratório satélite montado dentro do pronto atendimento em comparação à dosagem anterior efetuada no laboratório central (média de 5 *vs* 78 minutos, respectivamente, $p<0,05$); entretanto, não houve redução significativa no tempo de permanência das pacientes no pronto atendimento antes e após implementação do POC (média de 346 *vs* 386 minutos, $p=0,22$). Em um terceiro estudo, Plerhoples et al. determinaram o tempo de permanência no pronto atendimento de pacientes com testes de hCG atendidas 3 meses antes e 3 meses depois da implementação do POC urinário de hCG; os resultados foram comparados ao tempo de permanência de todos os pacientes do mesmo sexo e idade atendidos no mesmo local e período. Houve aumento significativo no tempo de permanência no período pós-POC

comparado ao pré-POC, tanto nas pacientes com testes de hCG (média ± DP: 364,00±242,59 *vs* 414,85±286,24 minutos, respectivamente, $p<0,01$) quanto no total de pacientes atendidos (285,77±335,21 *vs* 322,45±272,74 minutos, respectivamente, $p<0,01$). A diferença entre o tempo médio de permanência calculado antes e após a implementação do POC não foi significativa entre os dois grupos (50,85 *vs* 36,80 minutos, $p=0,33$). Apesar de o POC não ter reduzido o tempo de permanência de pacientes no pronto atendimento, a equipe médica e a de enfermagem do serviço consideraram positiva a implementação do novo teste, mostrando elevado grau de satisfação com o menor TAT, comunicação mais rápida e eficiente do resultado e percepção de melhoria na qualidade do atendimento ao paciente. Em resumo, a implementação de TLR-hCG para agilizar o atendimento em serviços de emergência é um assunto complexo que envolve diversos fatores. Por exemplo, pouco adianta ter um teste mais rápido se o tempo entre a primeira consulta clínica e a reavaliação for muito superior ao TAT. Outra consideração é que um laboratório satélite no pronto atendimento toma espaço físico e requer a contratação de analistas de laboratório, o que pode tornar o projeto por demais dispendioso.

Interferentes

Resultados positivos de testes de gravidez em mulheres não gestantes podem ser decorrentes da produção não placentária de hCG, uso exógeno do hormônio ou presença de interferentes. As principais causas são:

- produção ectópica de hCG, como ocorre na mola hidatiforme, no coriocarcinoma, no tumor de células germinativas dos ovários ou dos testículos em inúmeras neoplasias múltiplas em estágio avançado;
- perimenopausa. Em mulheres com 41 a 55 anos, o hCG sérico pode chegar até 14 mIU/mL, em razão da maior secreção hipofisária de hCG sulfatado, que normalmente acompanha o aumento dos níveis de LH e FSH nessa fase da vida. Nessa situação, pode ser útil dosar o FSH sérico, pois, se for maior ou igual a 45 mIU/mL, a gravidez é improvável. Outra opção é tratar a paciente com pílula anticoncepcional contendo 0,035 mg de etinil estradiol por 3 semanas e depois repetir a dosagem sérica de hCG; se houver supressão a níveis indetectáveis, o teste confirma a origem hipofisária do hormônio;
- insuficiência renal crônica e/ou pacientes em diálise. Nessas situações, os níveis séricos de hCG podem aumentar em virtude do metabolismo reduzido e/ou do menor clareamento renal do hormônio;

- administração exógena de hCG por via oral ou intramuscular em ciclos de reprodução assistida ou em decorrência do uso ilícito do hormônio para perder peso ou aumentar massa muscular;
- transferência passiva de hCG em transfusões de sangue ou plasma;
- síndrome familiar do hCG. Essa doença genética rara caracteriza-se pela produção aumentada de hCG, com níveis mensuráveis de hCG total, βhCG íntegro e βhCG desprovido do peptídio C terminal em soro e/ou urina em vários membros da mesma família;
- uso de drogas anticonvulsivantes ou antiparkinsonianas, hipnóticos, fenotiazinas ou anticorpos monoclonais utilizados para fins terapêuticos;
- presença de anticorpos heterofílicos, autoanticorpos, anticorpos anti-imunoglobulinas de animais ou fator reumatoide. Esses interferem apenas na dosagem sérica de hCG, ocorrendo com maior frequência em indivíduos expostos a proteínas animais por meio de dieta, contato ambiental (veterinários ou tratadores de animais), vacinas ou agentes utilizados em exames de imagem. Pacientes que tiveram mononucleose recente são mais suscetíveis a desenvolver anticorpos anti-imunoglobulinas de animais, e aqueles com deficiência de IgA têm mais frequentemente anticorpos heterofílicos. Nessas situações, o interferente geralmente se liga aos anticorpos de captura e de detecção do ensaio, gerando um falso sinal positivo na dosagem sérica de hCG. Raramente, anticorpos anti-hCG podem se desenvolver em pacientes previamente tratados com esse hormônio, interferindo nos radio e enzimaimunoensaios competitivos por se ligar ao traçador. Há várias maneiras de se confirmar a presença de anticorpos interferentes como: (i) dosar o hCG na urina; os anticorpos possuem alto peso molecular, por isso não são filtrados pelos glomérulos renais, não interferindo nos testes urinários; (ii) repetir a dosagem sérica em outro ensaio; em geral, os interferentes não afetam os diferentes métodos de maneira uniforme, de modo que variações entre ensaios maiores que 50% sugerem a presença de interferentes; (iii) repetir a dosagem após diluição da amostra; os interferentes costumam gerar resultados não lineares ou não proporcionais ao fator de diluição; (iv) repetir a dosagem após incubar o soro em tubo específico (*heterophilic blocking tube*, Scantibodies Laboratory, EUA); resultados pós-incubação inferiores a 50% do valor inicial sugerem presença de anticorpos heterofílicos;
- *Escherichia coli*. Existe um caso descrito de septicemia por *Escherichia coli* em que o resultado falso-positivo do hCG foi atribuído à atividade anti-

-imunoglobulina de camundongo da IgM anti-*Escherichia coli* desenvolvida durante a infecção;

- reações cruzadas. Elas foram descritas em ensaios mais antigos em mulheres menopausadas ou em homens após tratamento de neoplasias testiculares em razão dos níveis elevados do LH ou de sua subunidade beta. Os ensaios atuais de hCG apresentam reação cruzada com LH inferior a 1%, de modo que a interferência é pouco provável. Raramente, reações cruzadas podem ser provocadas por serina proteases de origem humana ou bacteriana.

Em urina, a principal causa de resultados falso-positivos é erro humano no processamento ou na interpretação do teste qualitativo, além da presença de sangue ou proteínas na amostra. Outros interferentes são fluido seminal, ácido acetilssalicílico, carbamazepina, metadona e pH urinário elevado.

Resultados falso-negativos são mais frequentes que os falso-positivos, sendo relatados principalmente em TLR-hCG. Novamente, uma causa comum é erro humano no processamento ou na interpretação do teste, como pipetagem de pouco material no dispositivo, leitura do resultado fora do tempo preconizado pelo fabricante ou mesmo uso de urina muito diluída. Por isso, é recomendável não ingerir muito líquido antes de colher urina para o teste. Outra causa importante é a realização do teste em data muito precoce após concepção. No estudo de Wilcox et al., os autores utilizaram um ensaio quantitativo altamente sensível (limite de detecção de 0,13 mIU/mL) para dosar diariamente o hCG urinário em 221 mulheres que estavam tentando engravidar. Na data prevista da próxima menstruação, os níveis de hCG permaneciam baixos (inferiores a 0,20 mIU/mL) e ainda não tinham começado a subir em 14 (10%) das 136 participantes que engravidaram naquele ciclo; já no 7º dia após essa data, o hCG tinha aumentado em todas com exceção de quatro gestantes (3%). Portanto, parece existir uma limitação natural à capacidade de detecção precoce de gravidez de qualquer método baseado na medida do hCG. Como relatado por Cole, a maioria dos OTC só é capaz de detectar gravidez com elevada acurácia 4 dias após a DPM. Por esse motivo, se o teste qualitativo for negativo e a suspeita de gravidez persistir, ele deve ser repetido 2 a 3 dias depois ou o hCG dosado no soro por um ensaio quantitativo.

Outras causas mais raras de resultados falso-negativos são:

- efeito gancho (*high dose hook effect*). Essa interferência pode ocorrer tanto em sangue quanto em urina. Como em outros ensaios imunométricos, ní-

veis muito elevados de hCG (em geral, acima de 500.000 mIU/mL) podem saturar os anticorpos de captura e sinal do ensaio, impedindo a formação do complexo sanduíche e resultando em valores falsamente baixos de hCG;

- presença de anticorpos. Essa interferência só ocorre em soro, já que complexos antígeno-anticorpo não são normalmente eliminados pela urina. Anticorpos heterofílicos, anti-imunoglobulinas de animais ou autoanticorpos podem se ligar a apenas um dos anticorpos do ensaio (de captura ou sinal), impedindo a formação do complexo sanduíche e resultando em valores falsamente baixos de hCG. Os testes para detectar esse tipo de interferência são os mesmos descritos anteriormente;
- presença de variantes de hCG em níveis muito elevados. Esse efeito foi descrito por Gronowski et al. em alguns TLR-hCG processados em urina contendo quantidades excessivas do fragmento cfβhCG, mas também pode ocorrer em graus variados com outras isoformas, como nhCG, βhCG e nβhCG. Dependendo do ensaio, a variante em excesso pode saturar apenas um dos anticorpos e impedir a formação do complexo sanduíche, levando a resultados falsamente negativos. A interferência pode ser confirmada, repetindo-se a dosagem com amostra diluída, já que a diluição diminui os níveis da isoforma em excesso e restaura a capacidade do ensaio de formar o complexo sanduíche.

CONCLUSÕES

O hCG está presente no sangue e na urina de mulheres grávidas em níveis elevados e sob múltiplas isoformas. No início da gestação, predominam o hCG hiperglicosilado e, em menor grau, a subunidade beta livre. Ao longo da gravidez, o hCG regular torna-se a isoforma preponderante na circulação. Na urina, o principal componente a partir do 2º mês de gestação é o fragmento do cerne nuclear, que corresponde ao produto de degradação final do hCG. A expressão dessas isoformas varia no decorrer da gravidez e também entre diferentes gestações, o que torna a detecção ou a quantificação do hCG particularmente difícil, principalmente no início da gestação quando os níveis são ainda baixos.

O hCG pode ser dosado por ensaios quantitativos ou qualitativos. Os primeiros são, em geral, realizados em soro e apresentam maior sensibilidade e precisão. Já os métodos qualitativos ou TLR-hCG são processados principalmente em urina e apresentam como vantagens a facilidade de coleta do material, a rapidez do resultado e a possibilidade de efetuar o teste fora de laboratório-

rios ou instituições de saúde. Os TLR-hCG são indicados principalmente para o diagnóstico ou a exclusão imediata de gravidez em serviços de emergência ou antes de exames diagnósticos ou intervenções clínicas/cirúrgicas que possam comprometer o feto; também são utilizados por leigos para a detecção precoce de gravidez em domicílio. Existem, no entanto, poucas evidências na literatura que comprovem os reais benefícios dos TLR-hCG, como redução do número de consultas clínicas ou do tempo de permanência de pacientes em serviços de emergência ou mesmo diminuição da taxa de exames diagnósticos ou intervenções contraindicadas na gestação.

Há inúmeros TLR-hCG disponíveis no mercado baseados no princípio da imunocromatografia. A maioria fornece resultados em 1 a 5 minutos e apresenta sensibilidade de 10 a 25 mIU/mL em soro ou de 20 a 25 mIU/mL em urina, embora existam trabalhos sugerindo um limite de quantificação muito mais baixo, ao redor de 5 mIU/mL, em alguns ensaios. Os TLR-hCG permitem a detecção precoce de gravidez com elevada acurácia quando processados em urina coletada nos primeiros dias após a data prevista da próxima menstruação, mas não antes dela, como declarado por alguns fabricantes. Por isso, a principal causa de resultados falso-negativos é o processamento do teste em data muito precoce após concepção. Alguns TLR-hCG também não reconhecem bem isoformas como o hCG hiperglicosilado ou o fragmento do cerne nuclear, podendo levar a resultados falso-negativos. Portanto, se o teste for negativo e a suspeita de gravidez persistir, ele deve ser repetido 2 a 3 dias depois, se possível com dispositivo de outro fabricante. De qualquer forma, sempre que houver dúvida em relação à gravidez, o hCG deve ser confirmado em soro por ensaio quantitativo. Por fim, os TLR-hCG devem conter em suas bulas instruções claras e concisas sobre o uso adequado dos dispositivos e medidas de controle de qualidade que permitam a correta utilização e a interpretação dos testes por leigos, visando a minimizar a incidência de resultados falso-positivos e falso-negativos observados no passado.

BIBLIOGRAFIA

1. Blithe DL, Nisula BC. Variations in the oligosaccharides on free and combined α-subunits of human choriogonadotropin in pregnancy. Endocrinology. 1985;117:2218-28.
2. Braunstein GD. The long gestation of the modern home pregnancy test. Clin Chem. 2014;60:18-21.
3. Butler SA, Khanlian SA, Cole LA. Detection of early pregnancy forms of human chorionic gonadotropin by home pregnancy test devices. Clin Chem. 2001;47:2131-6.

4. Cervinski MA, Lockwood CM, Ferguson AM, Odem RR, Stenman UH, Alfthan H, et al. Qualitative point-of-care and over-the-counter urine hCG devices differentially detect the hCG variants of early pregnancy. Clin Chim Acta. 2009;406:81-5.
5. Cole LA, Dutroit S, Higgins TN. Total hCG tests. Clin Chim Acta. 2011;412:2216-22.
6. Cole LA, Gutierrez JM. Production of human chorionic gonadotropin during the normal menstrual cycle. J Reprod Med. 2009;54:245-50.
7. Cole LA, Seifer DB, Kardana A, Braunstein GD. Selecting human chorionic gonadotropin immunoassays: consideration of cross-reacting molecules in first-trimester pregnancy serum and urine. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:1580-6.
8. Cole LA. hCG, five independent molecules. Clin Chim Acta. 2012;413:48-65.
9. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:24(1-18).
10. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. Clin Chem. 1997;43:2233-43.
11. Cole LA. The utility of six over-the-counter (home) pregnancy tests. Clin Chem Lab Med. 2011;49:1317-22.
12. Covinski M, Laterza O, Pfeifer JD, Farkas-Szallasi T, Scott MG. An IgM lambda antibody to Escherichia coli produces false-positive results in multiple immunometric assays. Clin Chem. 2000;46:1157-61.
13. Furtado LV, Lehman CM, Thompson C, Grenache DG. Should the qualitative serum pregnancy test be considered obsolete? Am J Clin Pathol. 2012;137:194-202.
14. Greene DN, Schmidt RL, Kamer SM, Grenache DG, Hoke C, Lorey TS. Limitations in qualitative point of care hCG tests for detecting early pregnancy. Clin Chim Acta. 2013;415:317-21.
15. Gronowski AM, Cervinski M, Stenman UH, Woodworth A, Ashby L, Scott MG. False-negative results in point-of-care qualitative human chorionic gonadotropin (hCG) devices due to excess hCGβ core fragment. Clin Chem. 2009;55:1389-94.
16. Gronowski AM, Fantz CR, Parvin CA, Sokoll LJ, Wiley CL, Wener MH, et al. Use of serum FSH to identify perimenopausal women with pituitary hCG. Clin Chem. 2008;54:652-6.
17. Kuroski A, Markel DE, Peterson JW, Fitch WM. Primary structure of cholera toxin beta--chain: a glycoprotein hormone analog? Science. 1977;195:299.
18. Lazarenko GC, Dobson C, Enokson R, Brant R. Accuracy and speed of urine pregnancy tests done in the emergency department: a prospective study. Canadian J Emerg Med. 2001;3:292-5.
19. Lee-Lewandrowski E, Corboy D, Lewandrowski K, Sinclair J, McDermot S, Benzer TI. Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the Emergency Department of an Academic Medical Center. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:456-60.
20. Montagnana M, Trenti T, Aloe R, Cervellin G, Lippi G. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. Clin Chim Acta. 2011;412:1515-20.

21. Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. Gynecol Oncol. 2009;112:663-72.
22. Norman RJ, Menabawey M, Lowings C, Buck RH, Chard T. Relationship between blood and urine concentrations of intact human chorionic gonadotropin and its free subunits in early pregnancy. Obstet Gynecol. 1987;69:590-3.
23. Plerhoples W, Zwemer FL, Bazarian J. Point of care pregnancy testing provides staff satisfaction but does not change ED length of stay. Am J Emerg Med. 2004;22:460-4.
24. Sigel CS, Grenache DG. Detection of unexpected isoforms of human chorionic gonadotropin by qualitative tests. Clin Chem. 2007;53:989-90.
25. Sturgeon CM, Berger P, Bidart JM, Birken S, Burns C, Norman RJ, et al. Differences in recognition of the 1st WHO International Reference Reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human chorionic gonadotropin. Clin Chem. 2009;55:1484-91.
26. Whittington J, Fantz CR, Gronowski AM, McCudden C, Mullins R, Sokoll L, et al. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. Clin Chim Acta. 2010;411:81-5.
27. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson D, McChesney R, Weinberg CR. Natural limits of pregnancy testing in relation to the expected menstrual cycle. JAMA. 2001;286:1759-61.

8.2 Cardiologia

8.2.1. Perfil lipídico

INTRODUÇÃO

Investigar as variações do perfil lipídico no sangue, ou no plasma sanguíneo, permite o controle das dislipidemias e a diminuição da formação da aterosclerose, evitando as doenças cardiovasculares (DCV). As dislipidemias são as alterações das concentrações dos lípides: colesterol total (CT), colesterol das frações LDL e HDL (LDL-C, HDL-C) e triglicérides (TG).

O diagnóstico clínico tem exigido cada vez mais testes que permitem reduzir o tempo para a obtenção do resultado dos exames laboratoriais, oferecendo agilidade e o início precoce do tratamento clínico, em equipamentos portáteis, como o teste laboratorial remoto (TLR) ou *point-of-care testing* (POCT).

O investimento em tecnologia, nos últimos anos, tem resultado no desenvolvimento de equipamentos mais sofisticados e precisos, levando o paciente próximo do local dos testes. A aplicação clínica da tecnologia TLR ou POCT em dislipidemias tem demonstrado eficácia, em triagem populacional, para prevenir as consequências das DCV e suas intervenções clínicas.

O sistema de TLR é muito importante no rastreamento da hipercolesterolemia familiar (HF), que é uma doença genética autossômica dominante e tem alta frequência na população mundial (1/500 a 1/200). O principal objetivo em identificar um portador dessa doença é poder pesquisar, nos familiares desse indivíduo, os demais portadores de HF e prevenir, em qualquer idade, a formação da aterosclerose precoce e suas consequências: DCV e acidente vascular cerebral (AVC).

Entretanto, para um valor elevado de CT no teste de TLR, é necessária a confirmação com a realização de um exame laboratorial, respeitando o jejum de 12 horas para o diagnóstico definitivo. Também é sugerido que os parentes

em primeiro grau do indivíduo com diagnóstico de HF façam o mesmo exame laboratorial, para confirmar ou não o diagnóstico de HF.

Vários programas interessantes também se aplicam à metodologia de TLR, por exemplo, o que avalia a saúde de funcionários de empresas e que conta com o apoio multidisciplinar, para as modificações de estilo de vida e a prevenção de DCV. Essencial, também, quando é necessário obter amostras de comunidades isoladas, crianças e idosos com dificuldade para a punção venosa e outras situações de risco iminente.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E CLÍNICO DO PERFIL LIPÍDICO

Algumas recomendações são indicadas em diretrizes para proporcionar a confiabilidade nas determinações do perfil lipídico – CT, TG, LDL-C e HDL-C – e ser utilizadas para estimar o risco cardiovascular.

Os valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos (Tabela 1) e para a faixa etária entre 2 e 19 anos (Tabela 2), descritos na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, são utilizados nos laudos dos laboratórios clínicos desde 2013 para a população brasileira, conforme acordado entre a Sociedade Brasileira de Cardiologia/Departamento de Aterosclerose e as entidades que prestam os serviços de exames laboratoriais: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) e Associação Brasileira de Biomedicina.

TABELA 1 Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

Lípides	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200 a 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100 a 129	Desejável
	130 a 159	Limítrofe
	160 a 189	Alto
	≥ 190	Muito alto

(continua)

TABELA 1 Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos *(continuação)*

Lípides	Valores (mg/dL)	Categoria
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	< 150	Desejável
	150 a 200	Limítrofe
	200 a 499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130 a 159	Desejável
	160 a 189	Alto
	≥ 190	Muito alto

Fonte: adaptada da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, 2013.

TABELA 2 Valores referenciais do perfil lipídico para a faixa etária entre 2 e 19 anos

Variáveis lipídicas	Valores (mg/dL)		
	Desejáveis	Limítrofes	Elevados
CT	< 150	150 a 169	≥ 170
LDL-C	< 100	100 a 129	≥ 130
HDL-C	≥ 45		
TG	< 100	100 a 129	≥ 130

Fonte: adaptada da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, 2013.

O parâmetro colesterol não-HDL foi indicado, na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, para fazer parte do laudo laboratorial, com a finalidade de estimar as lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma de indivíduos com valores de TG ≥ 400 mg/dL, especialmente naqueles cuja hipertrigliceridemia está acompanhada de diabete, síndrome metabólica e doença renal crônica.

O colesterol não-HDL representa a fração do colesterol nas outras lipoproteínas, exceto na HDL, e é calculado subtraindo-se o valor do HDL-C do CT (colesterol não-HDL = CT- HDL-C). Esse parâmetro fornece uma estimativa de risco mais adequada em comparação ao LDL-C, em situações nas quais o uso da fórmula de Friedewald é limitado. Também foram propostas as metas lipídicas de acordo com o risco cardiovascular (Tabela 3).

TABELA 3 Metas lipídicas de acordo com o risco cardiovascular

Nível de risco	Meta primária LDL-C	Meta secundária Colesterol não-HDL
Alto	LDL-C < 70 mg/dL	Colesterol não-HDL < 100 mg/dL
Intermediário	LDL-C < 100 mg/dL	Colesterol não-HDL < 130 mg/dL
Baixo*	Meta individualizada	Meta individualizada

* Pacientes de baixo risco cardiovascular devem receber orientação individualizada, com as metas estabelecidas pelos valores referenciais do perfil lipídico e foco no controle e prevenção dos demais fatores de risco cardiovascular.

Fonte: adaptada da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, 2013.

O colesterol total e o HDL-colesterol não são dependentes do jejum e podem ser dispensados quando houver solicitação dos exames isolados, conforme a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias. O jejum de 12 horas é obrigatório para análise das concentrações de triglicérides (TG), como também para o cálculo do LDL-C pela fórmula de Friedewald, o que inclui o CT e o HDL-C.

Concentrações de TG acima do intervalo entre 300 e 400 mg/dL promovem a turvação no soro, em consequência do aumento de partículas grandes (lipoproteína Quilomicron – QM e lipoproteína VLDL) capazes de difratar a luz e, acima de 1.000 mg/dL, o aspecto do soro torna-se leitoso. O soro leitoso interfere na dosagem dos lípides e de outros analitos no plasma, de modo que a leitura espectrofotométrica do cromógeno produzido pelo ensaio seja parcialmente bloqueada pela turvação. Em alguns pacientes, o soro apresenta a concentração de TG elevado, mas a turvação não é correspondente, justificando-se a presença de glicerol livre e não das lipoproteínas elevadas no sangue.

A elevação do glicerol livre no plasma pode interferir na medida correta do TG em situações como: estados de hipercatabolismo do tecido adiposo, descompensação aguda do diabete, septicemia, atividade física muito intensa

antecedendo a coleta do sangue, insuficiência renal aguda ou nutrição parenteral com emulsões ricas em glicerol. Nessas situações, o colesterol não-HDL é indicado para estimar as lipoproteínas ricas em colesterol, mais aterogênicas.

O TG apresenta as maiores variações metodológicas e biológicas quando comparado ao colesterol e a sua variação circadiana é dependente da alimentação. Mesmo que se presuma um coeficiente de variação analítica (CVa) desejável menor do que 5%, uma variação biológica de cerca de 25% faria com que o TG de 175 mg/dL variasse entre 150 e 200 mg/dL, com 95% de intervalo de confiança. Por esse motivo, recomendam-se coletas em jejum por tempo padronizado e múltiplas análises com intervalos de, aproximadamente, 1 semana entre elas, até se estabelecer os valores basais do paciente.

As alterações no perfil lipídico devem ser confirmadas pela repetição de uma nova amostra, com intervalo mínimo de 1 semana e máximo de 2 meses. Caso a variação entre as duas dosagens persista, a realização da terceira dosagem deve ser conduzida com atenção especial às condições pré-analíticas e, de preferência, com a mesma metodologia e no mesmo laboratório. A consistência entre as metodologias utilizadas e a existência de certificação do laboratório clínico que realizou a dosagem devem ser observadas. Garantindo-se esses cuidados, se ainda assim persistir a variação além da esperada, o paciente com diagnóstico indicativo de dislipidemia deve ser encaminhado a um serviço especializado para investigação complementar, confirmação diagnóstica, intervenção terapêutica específica e ação de atenção multiprofissional.

PERFIL LIPÍDICO EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Os testes disponíveis na plataforma TLR ou POCT, no mercado internacional, que quantificam os lípides isoladamente, em conjunto com outros analitos ou o perfil lipídico completo, são produzidos por várias indústrias e os equipamentos apresentam algumas diferenças. Embora a metodologia da reação química tenha o mesmo princípio nas tiras reativas, usadas nos diversos equipamentos, é importante seguir as orientações do fabricante relativas ao tipo e à quantidade da amostra necessária e como dispensar a amostra sobre a tira reativa. No entanto, na fase pré-analítica, as diretrizes para a coleta da amostra capilar são as mesmas para todos os equipamentos.

No Brasil, alguns analisadores de TLR para os lípides estão disponíveis, permitindo a utilização desses exames de acordo com as orientações das diretrizes nacionais. Esses analisadores portáteis possibilitam avaliar o perfil lipídi-

co completo em uma única tira reagente, utilizando sangue total de punção capilar, e o resultado é obtido em poucos minutos. Encontram-se algumas diferenças conforme o equipamento utilizado, de acordo com a Tabela 4.

Os resultados registrados pelos equipamentos para os profissionais de saúde e os pacientes são os valores de CT, TG e HDL-C quantificados diretamente, o cálculo do LDL-C pela equação de Friedwald e a relação CT/HDL-C. Os valores obtidos permitem estimar o parâmetro colesterol não-HDL, importante para o paciente que se encontra em estado pós-prandial, sem o jejum de 12 horas, e tornando-se prático quando o LDL-C não pode ser calculado e principalmente porque agrega a avaliação de risco de DCV.

Em geral, os dispositivos POCT podem ter maior variabilidade em relação ao equipamento encontrado no laboratório clínico. Essas diferenças analíticas podem ser decorrentes de uma combinação de variações ambientais (temperatura, umidade, uso de uma amostra de sangue total e treinamento de operadores individuais).

TABELA 4 Especificações técnicas de analisadores TRL disponíveis no Brasil para o perfil lipídico

Especificações técnicas	**CardioChek PA***	**Accutrend® Plus****	**Cholestech LDX*****
Intervalo de medições	**mg/dL**	**mg/dL**	**mg/dL**
Colesterol total	100 a 400	150 a 300	100 a 500
Triglicérides	50 a 500	70 a 600	45 a 600
HDL-C	15 a 100	-	15 a 100
Umidade relativa	< 80%	10 a 85%	80% (se T > 31°C)
Intervalo de T°C (medição)	20 a 27	18 a 30	20 a 31
Tipo de amostra	Sangue total	Sangue total	Sangue total
Princípio analítico	Refletância	Refletância	Refletância
Reações analíticas			
Colesterol total	Enzimática colorimétrica	Enzimática colorimétrica	Enzimática colorimétrica
Triglicérides	Enzimática colorimétrica	Enzimática colorimétrica	Enzimática colorimétrica

(continua)

TABELA 4 Especificações técnicas de analisadores TRL disponíveis no Brasil para o perfil lipídico *(continuação)*

Especificações técnicas			
Intervalo de medições	**CardioChek PA* mg/dL**	**Accutrend® Plus** mg/dL**	**Cholestech LDX*** mg/dL**
HDL-C	Ácido fosfotúngstico + Mg + reação enzimática colorimétrica	–	Sulfato de dextrana + acetato de Mg + reação enzimática colorimétrica

* PTS DiagnosticsInc, Indianapolis, EUA; ** Roche Diagnóstica do Brasil; *** Allere™.

A umidade relativa a 40°C diminui a linearidade do método em 50%.

PERFORMANCE DO PERFIL LIPÍDICO EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

É muito importante que o profissional que irá fazer a coleta da amostra para o TRL tenha recebido as devidas instruções, de acordo com as normas de coleta de polpa digital. Para o perfil lipídico, é fundamental a limpeza do dedo e da região da coleta com o álcool isopropílico 70%, para a retirada de qualquer resíduo de gordura natural ou de cremes cosméticos.

Outro fator determinante, característico do sistema TRL, é ter uma pipeta calibrada que garanta o mesmo volume de sangue transferido para a tira de teste para minimizar erros.

O desempenho do sistema de TLR é considerado aceitável se o coeficiente de variação (CV) estiver nos valores de ± 10% (CT), ± 12% (HDL-C) e ± 15% (TG).

A validação da metodologia de TLR é utilizada para verificar a efetividade dessa metodologia, rápida e prática. Espera-se que o resultado de um teste de diagnóstico laboratorial tenha exatidão e precisão, quando realizado em um laboratório clínico ou mesmo por metodologia TLR. Ao decidir qual o sistema de TRL deve ser utilizado, é preciso verificar sua exatidão e sua precisão, sempre em comparação com um laboratório clínico acreditado. Durante essa avaliação, a suposição feita é de que, quaisquer que sejam os resultados do laboratório, eles apresentam exatidão analítica, em razão da variedade de mecanismos de controle de qualidade que essas instituições empregam, para garantir níveis adequados de desempenho.

No campo da acreditação diagnóstica, a metodologia de TLR está inclusa no processo geral de acreditação do laboratório clínico. Desde 1988, com o sistema norte-americano Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), de regras de qualidade especificadas na legislação, todos os testes classificados como POCT passaram a ter de atingir critérios mínimos de padronização para serem comercializados dentro do território dos EUA. Órgãos acreditadores como a Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization e o College of American Pathologists (CAP) são responsáveis pelas inspeções dos laboratórios, garantindo a conformidade da plataforma POCT na legislação vigente e com algumas regras ainda mais rigorosas.

Ressalta-se, também, a importância do Programa Nacional de Referência para o Colesterol (CRMLN), nos EUA, onde a metodologia do POCT é avaliada e precisa demonstrar que atinge os critérios de *performance* para a acurácia e a precisão esperadas para os testes do perfil lipídico. No Brasil, quando há produtos registrados, significa que a Anvisa já inspecionou as instalações técnicas da indústria e revalidou o certificado GMP (*Good Manufacturing Practices*).

Alguns estudos científicos registraram a *performance* e a validação dos equipamentos TLR ou POCT para a metodologia de análise do perfil lipídico.

Os equipamentos POCT CardioChek® PA e o Cholestech LDX® foram comparados com os métodos de dosagem do perfil lipídico do laboratório de diagnóstico clínico e apresentaram acurácia analítica para os intervalos baixos e médios. No entanto, nos intervalos altos de colesterol total e LDL-C, os valores registrados foram inferiores aos obtidos no laboratório clínico de referência. A *performance* desses dois equipamentos foi considerada aceitável e indicada para a triagem das dislipidemias na população.

Um estudo brasileiro avaliou a correlação clínica entre o CardioChek® PA e o laboratório clínico de referência do Hospital da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Ficou confirmado que a *performance* analítica desse equipamento de TLR é adequada para a utilização em programas de triagem populacional e como atendimento em serviços de saúde, proporcionando resultados rápidos e confiáveis.

Conforme observado na Tabela 4, nas especificações técnicas de analisadores TLR disponíveis no Brasil para o perfil lipídico, o valor máximo de CT que é permitido avaliar nesses equipamentos é de 500 mg/dL. Isso significa que, em indivíduos com hipercolesterolemia cujos níveis de CT estiverem superiores a esse valor, os resultados serão registrados como CT > 500 mg/dL. Portanto, o exame laboratorial remoto é uma metodologia disponível rápida e

eficaz como triagem indicativa para uma análise posterior, em um laboratório clínico, para confirmar o diagnóstico.

Avaliando as alternativas no mercado brasileiro para a implantação do perfil lipídico na plataforma TLR, os dois equipamentos que possuem a análise completa do perfil lipídico, incluindo o HDL-C, são o CardioChek® e o Cholestech LDX®. Esses analisadores permitem o cálculo do colesterol não-HDL, principalmente quando o TG estiver elevado, > 400 mg/dL, e o LDL-C não puder ser estimado pela fórmula de Friedwald, tornando-se um parâmetro muito importante para avaliar as lipoproteínas aterogênicas e o risco de DCV.

BIBLIOGRAFIA

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard – sixth edition. CLSI/NCCLS document H3-A6 27:(Re-places H3-A5 23). Wayne: NCCLS, 2008.
2. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;28519:2486-97.
3. Ferreira CES, França CN, Correr CJ, Zucker ML, Andriolo A, Scartezini M. Clinical correlation between a point-of-car testing system and laboratory automation for lipid profile. Clin Chim Acta. 2015;446:263-6.
4. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499-502.
5. Goussalt Y, Turpin E, Neel D, Dreux C, Chanu B, Bakir R, et al. Pseudohypertriglyceridemia caused by hyperglycerolemiadue to congenital enzyme deficiency. Clin Chim Acta. 1982;123(3):269-74.
6. Howdieshell TR, Bhalla N, DiPiro JT, Kuske T, Baisden R. Effects of free glycerol contained in intravenous fat emulsion on plasma triglyceride determination. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995;19(2):125-6.
7. Matteucci E, Della Bartola L, Rossi L, Pellegrini G, Giampietro O. Improving CardioCheck PA analytical performance: three-year study. Clin Chem Lab Med. 2014;52:1291-6.
8. Nichols JH. Risk management for point-of-care testing. J Int Fed Clin Chem. 2014;25:24-5.
9. Panz VR, Raal FJ, Paiker J, Immelman R, Miles H. Performance of the CardioChek PA and Cholestech LDX point-of-care analysers compared to clinical diagnostic laboratory methods for the measurement of lipids. Cardiovasc J S Afr. 2005;16:112-7.
10. Price CP, St. John, A. Point-of-care testing. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnosis. 5.ed. Saunders: Philadelphia, 2011. Cap. 20. p.487-505.

11. Quintão ECR, Nakandakare ER, Passarelli M. Lípides: do metabolismo à aterosclerose. São Paulo: Sarvier, 2011.
12. Remaley AT, Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry. 5.ed. Saunders: Philadelphia, 2011. Cap.22. p.731-805.
13. Report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program – Current status of Blood Cholesterol Measurement in clinical Laboratories in the United States. Clin Chem. 1988;34(1):193-201.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
15. Warnick GR,Myers GL, Cooper GR, Rifai N. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the national cholesterol education program on the clinical laboratory. Clin Chem. 2002;48(1):11-7.

8.2.2. Marcadores cardíacos

INTRODUÇÃO

O DIAGNÓSTICO DAS síndromes coronarianas agudas (SCA) – infarto do miocárdio (IAM), dentro da abordagem tradicional nos centros de emergência – gera bastante dúvida. Em todo o mundo, uma das queixas mais comuns é a dor torácica, isolada ou em conjunto, com sintomas que sugiram o diagnóstico do infarto. Para contribuir com o clínico nesses casos, o laboratório clínico surge com força, principalmente nas pequenas lesões, pois os pacientes se apresentam com quadro clínico pouco sugestivo de isquemia cardíaca aguda ou em potencial.

No Brasil, apesar da subnotificação dos casos, as doenças do aparelho cardiocirculatório (incluindo as SCA) são as que apresentam alta prevalência na população economicamente ativa. Como consequência, essas patologias apresentam alta taxa de mortalidade e/ou sequelas para esse grupo de pacientes. Com elevada mortalidade nas primeiras horas, o infarto pode gerar também para o grupo de sobreviventes uma principal sequela: a insuficiência cardíaca (IC), que será também abordada neste capítulo na discussão dos peptídios natriuréticos. O diagnóstico precoce e correto pode diminuir a mortalidade e/ou minimizar as sequelas.

DIAGNÓSTICO: CLÍNICA E LABORATÓRIO

A SCA pode ser dividida em dois grupos com diferentes alterações eletrocardiográficas: uma sem supra do segmento ST ao eletrocardiograma e outra com supradesnivelamento do segmento ST. Para o grupo dos pacientes que apresentam o supra no segmento ST, o laboratório pouco contribui com o diagnóstico. No entanto, no grupo cujos pacientes não apresentam essa alte-

ração eletrocardiográfica, o laboratório torna-se peça fundamental no diagnóstico, sendo a troponina o biomarcador que proporciona o diferencial no diagnóstico. No início deste século, com o avanço na área laboratorial, algumas sociedades clínicas americanas e europeias redefiniram o diagnóstico do SCA (IAM) e alteraram o diagnóstico sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O documento baseou-se na capacidade das novas técnicas em diagnosticar pequenas áreas de necrose no miocárdio, menores que 1 g, e do consenso de que qualquer área de lesão miocárdica secundária à isquemia deve ser considerada infarto do miocárdio. Para a correta interpretação do exame de troponina, a definição do ponto de corte é peça-chave. Várias sociedades pelo mundo (National Academy of Clinical Biochemistry, Joint ESC/ACC Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction, National Institute for Clinical Excellence, Joint Committee of the ACC and the American Heart Association) definiram que, para a troponina, a definição do valor referencial deve ser baseado no percentil 99 e que os ensaios não podem variar mais que 10% (coeficiente de variação – CV) no ponto de corte, sugerindo nova definição para o IAM. Em recentes publicações, são aceitos ensaios para a prática clínica com CV de até 20%. A partir da segunda geração de ensaios, eles já são considerados ensaios de alta sensibilidade – troponinas (Tabela 1). A informação desse ponto de corte para o ensaio utilizado deve ser fornecida pelo laboratório no seu laudo.

TABELA 1 Classificação dos ensaios de troponina

Designação para utilização	**Imprecisão total no percentil 99 (%)**
Aceito pelos *guidelines*	≤ 10
Aceito clinicamente	> 10 a ≤ 20
Não aceitável	> 20
Designação dos ensaios	**Valores normais mensuráveis abaixo do percentil 99 (%)**
Nível 4 (terceira geração)	≥ 95
Nível 3 (segunda geração)	75 a < 95
Nível 2 (primeira geração)	50 a < 75
Nível 1 (contemporânea)	< 20

Obs.: de acordo com a definição da OMS, o diagnóstico de IAM é baseado na presença de pelo menos dois de três critérios: (1) história clínica de desconforto torácico de tipo isquêmico; (2) alterações em traçados eletrocardiográficos obtidos seriadamente; (3) elevação seguida de queda dos níveis de marcadores cardíacos séricos.

Diagnóstico clínico

O quadro clínico da SCA é bastante diversificado, e existe grande dificuldade em classificar clinicamente os pacientes portadores dessa síndrome. A dificuldade provém da complexa fisiopatologia da SCA. A principal causa da obstrução da artéria coronária é a formação da placa de ateroma e, como consequência, alterações na parede do vaso, na coagulação e no fluxo de sangue local. Alguns pacientes podem se apresentar assintomáticos, apenas com sintomas frustros de náuseas. Na maioria dos casos, apresentam angina de peito com intensidades variadas, com diferentes periodicidades e diferentes irradiações. Outros sintomas podem surgir dependendo do tempo e do grau de obstrução da artéria coronária: sudorese fria, náuseas, vômitos, lipotímia, síncope e parada cardiorrespiratória. Sinais e sintomas de IC podem surgir após o episódio isquêmico.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico complementar da SCA avançou muito nas últimas décadas. Em razão do desenvolvimento tecnológico, vários recursos diagnósticos foram incorporados à prática clínica: tomografia computadorizada, ressonância magnética, eletrocardiograma, hemodinâmica, ecocardiografia, cintilografia e os diversos parâmetros laboratoriais.

No campo da medicina laboratorial, a evolução histórica do surgimento de testes que contribuem ou contribuíram para o diagnóstico da SCA é a seguinte: aspartato aminotransferase (AST – 1954), creatinoquinase (CK – 1965), desidrogenase lática (DHL – 1970), CK-MB atividade (1975), CK-MB massa (1985), troponina T (1989) e troponina I (1992).

Desses, atualmente, os marcadores ideais para a prática clínica são as troponinas I e T. A utilização da CK-MB restringe-se aos centros que ainda não dispõem das dosagens de troponinas I e T.

Dentre os marcadores cardíacos disponíveis em plataformas de testes laboratoriais remotos (TLR), destacam-se: troponinas I e T, peptídios natriuréticos, CK-MB (massa/atividade) e mioglobina. Como a literatura recente recomenda apenas a utilização de troponinas no diagnóstico da SCA e cita como alternativa aceitável a mensuração da CK-MB massa na ausência da troponina, não serão discutidos CK, mioglobina e CK-MB atividade. Os peptídios natriuréticos serão discutidos na sua principal indicação clínica, que é a identificação da IC na abordagem do paciente com sinais e sintomas sugestivos atendidos em unidades de emergência.

Alguns pontos importantes na avaliação da troponina nesses dispositivos à beira do leito são:

- conhecer o equipamento/método utilizado – sensibilidade analítica/funcional;
- conhecer a demanda de testes no seu serviço de saúde;
- conhecer as características dos pacientes atendidos e o protocolo de atendimento/tratamento para esse grupo de pacientes;
- avaliar o custo por teste (custo-efetividade/custo-benefício) e o reembolso para cada serviço de saúde.

Troponinas T e I

Existem diversos testes de troponinas disponíveis no mercado nacional. Entre eles, existem testes qualitativos e quantitativos. A sensibilidade analítica dos qualitativos (positivo ou negativo), na maioria das vezes, é inferior quando comparada com a dos quantitativos. Essa sensibilidade fica em torno de 0,5 mcg/L (500 pg/mL), muito além das disponíveis comercialmente para os ensaios automatizados. Para os TLR quantitativos, a sensibilidade analítica nos melhores ensaios fica em torno de 0,03 mcg/L (30 pg/mL). O grande ponto a ser levantado na escolha entre TLR e teste automatizado na dosagem de troponina é a demanda de testes realizados pelo serviço médico. Uma demanda inferior a 30 testes/mês é relativamente baixa e não viabiliza a realização do teste automatizado, porém a decisão depende também da estrutura do laboratório clínico que estará responsável pela realização do teste. Caso o laboratório clínico não tenha estrutura (equipamento/pessoas qualificadas) para realização do teste e/ou fique localizado em ponto distante (mais de 1 hora de transporte da amostra), também há boas justificativas para realização do TLR. O grande diferencial na utilização do TLR é o tempo de atendimento total (TAT), que, na grande parte dos ensaios, tem liberações próximas a 20 minutos. Existem evidências de que esses dispositivos também reduzam o tempo de permanência de pacientes nas unidades de emergência, implicando uma conduta mais custo-efetiva. Essa avaliação deve ser individualizada para cada serviço de saúde, levando em conta o reembolso desses testes remotos fornecido pelas fontes pagadoras. Essas fontes, inclusive o Sistema Único de Saúde (SUS), deveriam reavaliar os repasses, pois, dependendo da estrutura do serviço de saúde e da indicação médica, eles podem agregar valor diagnóstico. Como limitações importantes do TLR, destacam-se a baixa capacidade de detecção de pequenas

concentrações de troponina – que é fundamental para detectar pequenas lesões miocárdicas e útil em outras aplicações clínicas –, um coeficiente de variação superior aos testes automatizados, e o custo mais elevado do teste.

Como exemplo de ensaios quantitativos de TLR de troponina, destacam-se um de TnI e um de TnT. A seguir, há a informação dos dados de limite inferior de detecção, o percentil 99 e a informação de 10% de variação no ponto de corte. Um deles é o AQT 90® – TnI da Radiometer, que apresenta 9 pg/mL de limite inferior de detecção, 23 pg/mL (percentil 99) e 39 pg/mL (10% de variação) e o Cardiac Reader – TnT da Roche Diagnostics, que apresenta 30 pg/mL tanto de limite inferior como para o percentil 99.

A Figura 1 apresenta o fluxo de atendimento dos pacientes com sinais e sintomas sugestivos de SCA. São observados também os tempos de solicitação no laboratório central (tempo 1 e tempo 2) e os tempos de solicitação nos TLR (tempo 1 POCT e tempo 2 POCT). Para as plataformas automatizadas, o TAT ideal entre os tempos 1 e 2 é de 60 minutos. O TAT ideal para os TLR é estimado entre 20 e 30 minutos.

Peptídios natriuréticos

Os dois principais peptídios natriuréticos utilizados na prática clínica são: BNP (*brain natriuretic peptide*) e a fração N-terminal NT-proBNP. Esses biomarcadores contribuem com o diagnóstico da IC e têm papel importante em avaliação prognóstica. A Figura 2 demonstra a estrutura dessas moléculas precursoras dentro do cardiomiócito e os biomarcadores utilizados que circulam na corrente sanguínea.

A grande dificuldade para a avaliação dos peptídios natriuréticos é a avaliação do ponto de corte. Esses valores de referência podem ser estratificados por faixa etária, sexo, etnia e comorbidades (doença renal e obesidade). Na avaliação pré-analítica para utilização desses peptídios, vale ressaltar que o NT-proBNP apresenta melhor estabilidade tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Para aplicação em dispositivos à beira do leito, isso não se torna um problema para a mensuração do BNP. Outra diferença entre os ensaios é a sensibilidade analítica: o NT-proBNP apresenta melhor sensibilidade quando comparado ao BNP.

Sua solicitação com mais evidência na literatura é para a triagem de dispneia no pronto-socorro, visando a identificar pacientes com IC. Valores abaixo do ponto de corte determinado para faixa etária apresentam alto valor preditivo negativo. Essa indicação está diretamente relacionada à presença do TLR nas unidades de emergência.

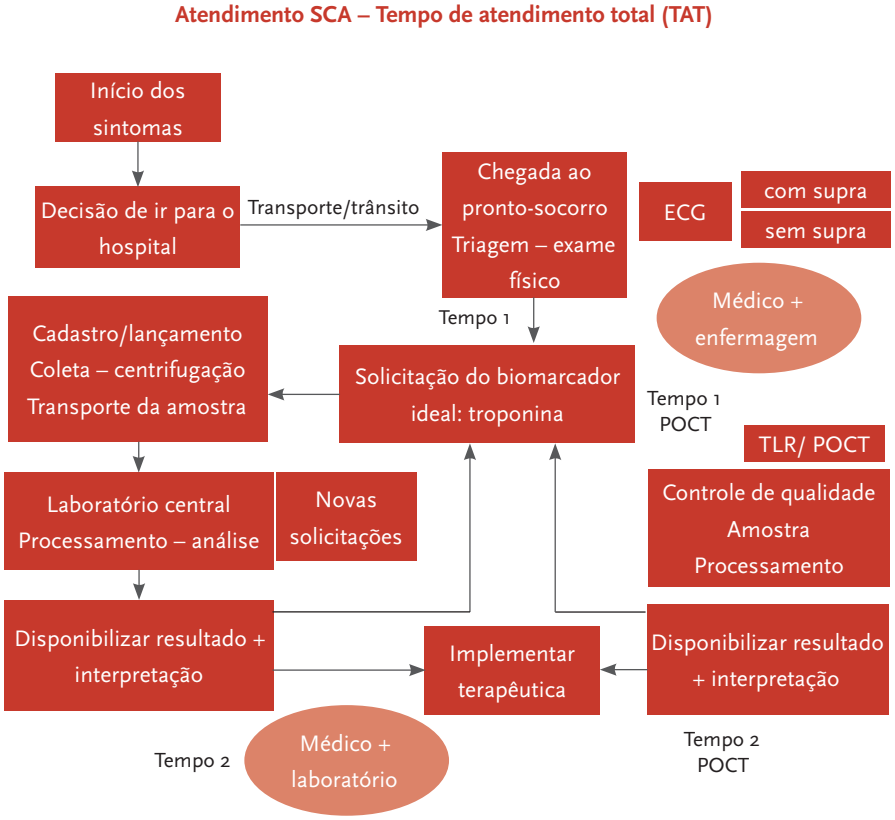


FIGURA 1 Fluxo de atendimento dos pacientes com sinais e sintomas sugestivos de SCA.

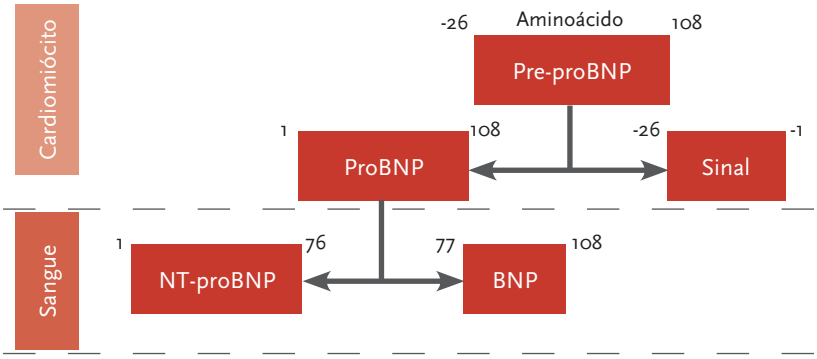


FIGURA 2 Síntese e liberação dos peptídios natriuréticos no cardiomiócito.

Avaliando prós e contras dos TLR para a mensuração dos peptídios natriuréticos, pode-se destacar como um ponto positivo e também a principal indicação deles a exclusão do diagnóstico da IC, sendo necessária a realização do teste de forma mais rápida nas unidades de emergência. Uma desvantagem é o custo ainda superior à automação, mas, dependendo da rotina do serviço de saúde, pode ser muito custo-efetivo por fornecer informação útil no direcionamento do diagnóstico.

Os pontos de corte estratificados por idade e algumas comorbidades dos peptídios natriuréticos são os seguintes:

- NT-proBNP:
  - para excluir insuficiência cardíaca: 300 pg/mL;
  - idade:
    - < 400 pg/mL – < 50 anos;
    - < 900 pg/mL – 50 a 75 anos;
    - < 1.800 pg/mL – > 75 anos;
  - doença renal: pacientes com taxa de filtração glomerular < 60 mL/minuto;
  - NT-proBNP: < 1.200 pg/mL para todas as idades.
- BNP:
  - para excluir insuficiência cardíaca: < 50 pg/mL;
  - doença renal: pacientes com taxa de filtração glomerular < 60 mL/minuto;
  - BNP: < 200 pg/mL – para todas as idades;
  - obesidade, conforme índice de massa corpórea (IMC):
    - 170 pg/mL para IMC < 25 kg/m^2;
    - 110 pg/mL para IMC < 25-35 kg/m^2;
    - 54 pg/mL para IMC > 35 kg/m^2.

Esses pontos de corte podem variar de acordo com o estudo realizado e a indicação pré-teste, apresentando perfis diferentes de sensibilidade e especificidade para o teste.

Colesterol total

Como biomarcador de seleção (identificar paciente sem doença aparente) e diretamente relacionado com risco cardiovascular, o colesterol total pode ser útil na identificação dos pacientes de risco por meio de triagens populacionais. A utilização de TLR pode ser útil em campanhas preventivas de saúde realizadas em eventos – para pacientes que nunca realizaram um exame de san-

gue ou que estão dentro do grupo de risco e que não foram avaliados com a periodicidade adequada.

Outros parâmetros como LDL-colesterol, apolipoproteínas e proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade mensurados por métodos automatizados podem fornecer melhores informações ao clínico para identificar e acompanhar os pacientes.

BIBLIOGRAFIA

Troponinas

1. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, Mccabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1996;335:1342-9.
2. Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. Clin Biochem. 2010;43:1034-6.
3. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. Clin Chem. 2009;55:1303-6.
4. Bauer A, Gawaz M. Sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med. 2009;361:2575-7.
5. Body R, Carley S, Mcdowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1332-9.
6. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2118-24.
7. Collinson P, Goodacre S, Gaze D, Gray A. Very early diagnosis of chest pain by point-of-care testing: comparison of the diagnostic efficiency of a panel of cardiac biomarkers compared with troponin measurement alone in the RATPAC trial. Heart. 2012;98;312-8.
8. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. Clin Chem. 2009;55:85-92.
9. Eggers KM, Lind L, Ahlstrom H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. Eur Heart J. 2008;29:2252-8.
10. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. Clin Chem. 2010;56:941-3.

11. Koerbin G, Tate JR, Hickman PE. Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population. Ann Clin Biochem. 2010;47:524-8.
12. Kupchak P, Wu AH, Ghani F, Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. Influence of imprecision on ROC curve analysis for cardiac markers. Clin Chem. 2006;52:752-3.
13. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med. 2000;343:1139-47.
14. Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. Am Heart J. 2010;160:224-9.
15. Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. Heart. 2011;97:1479-83.
16. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305:1210-6.
17. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, Van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. Clin Chem. 2009;55:101-8.
18. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Clin Chem. 2007;53: 552-74.
19. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. JAMA. 2001;286;2405-12.
20. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. N Engl J Med. 2009;361:913-5.
21. Nichols JH. Evidence-based pratice for point-of-care testing. In: Storrow AB, Apple FS, Wu AHB, et al. Use of cardiac biomarkes for acute coronary syndromes. AACC Press, 2007. p.13-20.
22. Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;361:2538-47.
23. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. Eur Heart J. 2009;30:162-9.
24. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007;116:2634-53.

25. Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1165-72.

Peptídios natriuréticos

1. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. J Am Coll Cardiol. 2001;37:379-85.

2. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci. 1981;28(1):89-94.

3. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol. 2005;95(8):948-54.

4. Kim HN, Januzzi JN. Natriuretic peptide testing in heart failure. Circulation. 2011;123:2015-9.

5. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998;339(5):321-8.

6. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):635-641.

7. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. Rev Cardiovasc Med. 2002;3(Suppl 4):S10-7.

8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, Mccord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(3):161-7.

9. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL Jr. Biology of the natriuretic peptides. Am J Cardiol. 2008;101(3A):3-8.

10. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest. 1991;87(4):1402-12.

11. Patel JB, Valencik ML, Pritchett AM, Burnett JC Jr, Mcdonald JA, Redfield MM. Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodeling and mortality in response to pressure overload. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;289(2):H777-84.

12. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. BiochemBiophys Res Commun. 1988;155(2):726-32.

13. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart. 2006;92(6):843-9.

14. Woodard GE, Rosado JA. Recent advances in natriuretic peptide research. J Cell Mol Med. 2007;11(6):1263-71.

Colesterol

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370:1829-39.

2. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-421.

8.3 Pediatria

8.3.1. Neonatologia

CONCEITOS EM NEONATOLOGIA

Neonatologia é a área da pediatria que envolve a assistência aos recém-nascidos (RN), também chamados de neonatos. Considera-se RN ou neonato toda criança desde o momento do nascimento até completar 28 dias de vida. A esse período, dá-se o nome de período neonatal.

O período neonatal é um momento de grande vulnerabilidade na vida do indivíduo. Nessa fase, concentram-se enormes riscos biológicos, ambientais, sociais, econômicos e culturais, havendo necessidade de cuidados especiais e intervenção oportuna, integral e qualificada.

O primeiro mês é o mais determinante para uma criança. Segundo dados do Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), em 2012, cerca de três milhões de bebês morreram durante o primeiro mês de vida; as mortes, quase sempre, foram decorrentes de causas facilmente evitáveis.

No início deste milênio, a Organização das Nações Unidas (ONU), ao analisar os maiores problemas mundiais, estabeleceu os 8 "objetivos do milênio" (ODM), que, no Brasil, foram chamados de "8 jeitos de mudar o mundo", que são metas a serem atingidas por todos os 192 países participantes até 2015.

Dos objetivos estabelecidos, o quarto deles (ODM 4) é reduzir 2/3 da mortalidade na infância, que inclui a mortalidade de crianças menores de 5 anos de idade. O Brasil ocupa a segunda posição entre os dez países que mais conseguiram reduzir o número de mortes nas crianças com menos de 5 anos desde 1990. A taxa passou de 53,7 em 1990 para 17,7 óbitos por mil nascidos vivos em 2011 e, de acordo com as tendências atuais, é possível que, em 2015, seja alcançado um resultado superior à meta estabelecida para o ODM. O

Brasil também já atingiu a meta estabelecida em relação às mortes de crianças com menos de 1 ano de idade, passando de 47,1 para 15,3 óbitos por mil nascidos vivos, superando a meta de 15,7 óbitos estimada para 2015.

As causas de mortalidade infantil no Brasil alteraram-se ao longo das últimas décadas. Nos anos 1980, as principais causas de óbitos estavam relacionadas às doenças infectocontagiosas, que sofreram um declínio nas décadas seguintes; houve crescimento da importância das causas perinatais, que são decorrentes de problemas durante a gravidez, o parto e o nascimento. As causas de mortalidade neonatal estão relacionadas a imaturidade, asfixia, infecções congênitas e malformações. Essas também são as mesmas causas de morbidade neonatal que, frequentemente, resultam em mortalidade retardada ou sequelas muito graves.

A melhoria nos cuidados prestados ao RN tem sido o grande desafio para se conseguir reduzir ainda mais os índices de mortalidade infantil no Brasil. Diversas ações têm sido realizadas no país para diminuir a mortalidade infantil e a mortalidade na infância: redução da pobreza e da mortalidade materna, foco na atenção primária de saúde, melhoria da educação e das condições sanitárias, promoção do aleitamento materno, expansão da imunização e iniciativas de proteção social, entre outras.

Especificamente na faixa etária dos neonatos, os exames laboratoriais que utilizam menor volume de sangue e têm maior rapidez nos resultados, os chamados testes laboratoriais remotos (TLR) ou *point-of-care testing* (POCT) são instrumentos importantes e têm grande impacto na melhoria da assistência à saúde do RN, e esse será o assunto abordado neste capítulo.

CLASSIFICAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO

Para compreender melhor o comportamento do RN, é necessário enquadrá-lo em diversas classificações que permitem o planejamento dos cuidados a serem dispensados, a avaliação da morbidade e da mortalidade, a identificação de situações de risco e a instituição de medidas propedêuticas e terapêuticas específicas que contribuam com a qualidade da assistência prestada no período neonatal e, certamente, com a melhoria do prognóstico das crianças.

Didaticamente, os RN podem ser categorizados em três classificações distintas e inter-relacionadas: quanto ao peso de nascimento; de acordo com a idade gestacional (IG); e, por fim, de acordo com o crescimento intrauterino, que leva em consideração a relação entre a idade gestacional e o peso ao nascer.

Quanto ao peso, os RN são categorizados em:

- peso normal ao nascer (PNN): RN com peso de nascimento entre 2.500 e 3.999 g;
- peso baixo ao nascer (PBN): todo RN com peso de nascimento inferior a 2.500 g. Como nessa classificação não se considera a IG, estão incluídos tanto os RN prematuros quanto os nascidos a termo, com retardo de crescimento intrauterino (ver explicações a seguir);
- peso muito baixo ao nascer (PMBN): RN com peso de nascimento inferior a 1.500 g;
- peso extremamente baixo ao nascer (PEBN): RN com peso de nascimento inferior a 1.000 g.

A IG, tempo de duração da gestação, é determinante para a maturidade fisiológica do RN e, consequentemente, o prognóstico da criança. Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), a classificação dos RN relativa à IG compreende:

a. RN prematuro ou pré-termo (RNPT): toda criança nascida antes de 37 semanas de gestação (menos de 259 dias de gestação);
b. RN a termo (RNT): toda criança nascida entre 37 e 41 semanas e 6 dias de gestação (259 a 293 dias de gestação);
c. RN pós-termo (RNPoT): toda criança nascida com 42 semanas de gestação ou mais (294 dias ou mais de gestação).

Os RNPT são, ainda, classificados em:

- RNPT tardio: todos os nascidos entre 34 e 36 semanas e 6 dias;
- RN muito prematuro: todos os nascidos entre 30 e 33 semanas e 6 dias;
- RNPT extremo: todos os nascidos com menos de 30 semanas de IG.

Quanto menor a IG, maior o risco de complicações e maior a necessidade de cuidados neonatais intensivos. Os prematuros constituem a principal população atendida nas unidades neonatais intensivas. Trata-se de um grupo amplo e heterogêneo, que inclui crianças desde o limite da viabilidade até aquelas próximas do termo, que apresentam características fisiológicas e patológicas muito variáveis e distintas. Os riscos e as complicações da prematuridade estão

associados com a dificuldade de adaptação à vida extrauterina, que surge em decorrência da imaturidade fisiológica e metabólica dos sistemas orgânicos. Os RNPT têm risco aumentado de morbidade e mortalidade que diferem conforme a IG ao nascimento.

Quanto ao crescimento intrauterino (classificação de acordo com a relação peso/IG), os RN são classificados, conforme a curva proposta por Lubchenco, em:

- GIG – RN grande para a idade gestacional: peso acima do percentil 90 para a IG;
- AIG – RN adequado para a idade gestacional: peso entre o percentil 10 e 90 para a IG;
- PIG – RN pequeno para a idade gestacional: peso abaixo do percentil 10 para a IG.

CRESCIMENTO INTRAUTERINO E IMPLICAÇÕES PÓS-NATAIS

Crescimento intrauterino é o conjunto de eventos que resulta no desenvolvimento de um novo ser. Entre os vários eventos, os principais são o aumento do número (hiperplasia) de células e o aumento do tamanho (hipertrofia) delas. Em condições normais, existe uma relação harmoniosa entre o ambiente externo, a homeostase e a fisiologia maternas, a integridade da placenta e o feto. Qualquer alteração em uma dessas interfaces pode levar à restrição do crescimento fetal.

Na restrição do crescimento fetal, também chamada de restrição de crescimento intrauterino (RCIU), o feto não atinge todo o crescimento determinado pelo seu potencial genético, resultando em crianças PIG. As causas são diversas, mas podem ser agrupadas em fatores genéticos, maternos ou placentários.

Após a prematuridade, o crescimento intrauterino restrito (CIUR) é a causa mais importante de morbidade e mortalidade fetais e neonatais, sendo a insuficiência placentária sua principal causa.

Dependendo do momento da gestação e da duração do fator prejudicial que interferiu no crescimento fetal, a condição do peso e do comprimento ao nascimento, o crescimento pós-natal e o desenvolvimento subsequente serão afetados em maior ou menor grau.

Teorias atuais demonstram que o baixo peso ao nascer, especialmente em crianças que sofreram RCIU, ou seja, PIG, é sabidamente um importante fator

de risco para o desenvolvimento de obesidade, hipertensão, diabete não insulinodependente e síndrome metabólica na vida adulta. As evidências de que o crescimento e o desenvolvimento fetal tenham relação com a suscetibilidade e o desenvolvimento de doenças no adulto só foram adquiridas recentemente, mas são cada vez mais contundentes.

O conceito de "programação fetal" (teoria do *programming*) sugere que o feto pode ser programado durante o desenvolvimento intrauterino para desenvolver doenças na idade adulta. Segundo essa teoria, o feto responde à baixa oferta de nutrientes pela placenta com vários mecanismos de adaptação, que incluem a redução do metabolismo basal, o armazenamento de gordura, a RCIU e a redistribuição do aporte sanguíneo para órgãos nobres em detrimento de outros órgãos. Essa adaptação tem por objetivo aumentar as chances de sobrevivência do feto e, após o nascimento, resultaria em um metabolismo alterado, cujo objetivo também seria aumentar a sobrevivência sob condições de nutrição precárias e intermitentes. Caso o indivíduo continuasse a crescer em um ambiente nutricionalmente comprometido, a continuidade desses mecanismos adaptativos constituiria mesmo uma grande vantagem. Mas, ao ser exposto a um ambiente rico de nutrientes, a "programação" pré-natal poderia tornar-se inadequada e o indivíduo teria risco aumentado de desenvolver as doenças crônicas do adulto, entre elas, a obesidade, a hipertensão arterial, o diabete e a síndrome metabólica.

Pode-se afirmar, portanto, que a prevenção do CIUR possibilita melhor qualidade de vida desde o período neonatal até a vida adulta.

SITUAÇÕES NEONATAIS QUE EXIGEM DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Desequilíbrio hidreletrolítico

No início da gestação, a água representa 95% do peso corporal do feto. Com 24 semanas de gestação, a água corporal total representa 86% do peso do feto; com 28 semanas, 84%; com 32 semanas, 82%; e, ao final da gestação, 75%. Com o avanço da gestação, a quantidade hídrica total do feto diminui progressivamente e ocorrem redução do líquido extracelular e aumento do conteúdo líquido intracelular.

O controle entre a oferta e a perda de líquidos e eletrólitos deve ser rigoroso nos RN que necessitam de cuidados intensivos, sobretudo nos RNPT extremo. Se, por um lado, esses RN apresentam perdas insensíveis excessivas e necessitam de grande quantidade de calorias e líquidos para manter seu crescimento,

por outro, a função renal deles é bastante limitada, o que torna difícil a manutenção da homeostase.

Para controle clínico e laboratorial adequados do estado de hidratação, devem ser considerados avaliação clínica, peso, controle laboratorial e balanço hídrico.

Em RN sob cuidados intensivos, os eletrólitos devem ser dosados diariamente nos primeiros dias de vida. No RNPT extremo, muitas vezes, necessita-se de mais de uma dosagem diária desses analitos.

Os principais distúrbios eletrolíticos próprios do período neonatal são os de sódio, potássio, cálcio e magnésio.

Distúrbios do sódio

Estes distúrbios são tão comuns no RNPT extremo que não se pode dissociar a homeostase da água da homeostase do sódio nessas crianças.

O intervalo de referência considerado apropriado para a faixa etária neonatal é o de valores de sódio que variem entre 132 e 142 mEq/L.

Hiponatremia

As causas mais comum deste distúrbio são o uso abusivo de diuréticos e a diurese osmótica (hiperglicemias provocam perda de sódio e água, porque a glicose é uma substância osmoticamente ativa). A hiponatremia também pode ser consequência do *déficit* de oferta desse elemento, excreção renal aumentada de sódio (como acontece nas tubulopatias), retenção anormal de água (que ocorre nos casos de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) e na oferta hídrica aumentada (causa iatrogênica). Nesses dois últimos casos, a hiponatremia é de natureza dilucional. Quanto às manifestações clínicas, são comuns edema, convulsões, vômitos e letargia. O tratamento consiste em aumentar o aporte de sódio e reduzir as perdas de sódio e água pela diurese e realizar o tratamento da doença de base.

Considera-se caso de hiponatremia quando o sódio sérico for inferior a 130 mEq/L.

Hipernatremia

Ocorre por aumento das perdas insensíveis de água ou oferta excessiva de sódio. O aumento das perdas insensíveis é a principal causa de hipernatremia e ocorre porque esses RN apresentam imaturidade da pele, o que os fazem perder muita água através dela. Além disso, a fototerapia, procedimento de que frequentemente necessitam, aumenta as perdas insensíveis também. A

conduta, nesses casos, consiste em manter os bebês em incubadora com alta umidade, cobri-los com um cobertor de plástico, principalmente sobre o abdome e os membros inferiores, e proteger sua pele contra produtos químicos que possam lesá-la e agravar a perda de água através dela. Todas essas medidas têm por objetivo minimizar as perdas insensíveis de água.

A hipernatremia tem grande potencial de morbidade por estar relacionada à hiperosmolaridade plasmática com risco de hemorragia intracraniana. A síndrome de desidratação hipernatrêmica pode ocorrer em RN com peso inferior a 1.000 g nas primeiras 24 a 48 horas de vida, em razão de perdas insensíveis aumentadas.

Considera-se caso de hipernatremia quando o sódio sérico encontrado for superior a 145 mEq/L.

Distúrbios do potássio

Hipopotassemia (hipocalemia)

É definida quando o potássio plasmático for menor que 2,5 mEq/L. Ocorre por oferta diminuída, alcalose metabólica ou perda aumentada de potássio. O RN apresenta-se letárgico, com distensão abdominal (íleo paralítico), fraqueza muscular, vômitos, diminuição dos reflexos tendinosos, bradicardia, hipofonese de bulhas e arritmia.

Hiperpotassemia (hipercalemia)

É definida quando o potássio plasmático for maior que 6,0 mEq/L. O RNPT é muito vulnerável à hipercalemia; até 50% dos RN com PMBN e com PEBN (peso < 1.500 g e < 1.000 g, respectivamente) apresentam hipercalemia não oligúrica nas primeiras 48 horas de vida. Os mecanismos propostos para isso incluem a redução da excreção de potássio por disfunção tubular distal e o desvio iônico por redução da atividade da Na + K + ATPase. A hipercalemia pode chegar a níveis ameaçadores de vida, daí a necessidade de controle laboratorial rigoroso e sistemático. Clinicamente, manifesta-se com bradicardia e taquiarritmias constatadas por eletrocardiograma.

Distúrbios do cálcio

Hipocalcemia

Considera-se hipocalcemia quando os níveis de cálcio total são inferiores a 7,0 mg/dL ou quando os níveis de cálcio iônico são inferiores a 4,0 mg/dL.

A medida isolada da concentração do cálcio total pode ser enganosa, já que a relação entre cálcio total e cálcio iônico nem sempre é linear, e o cálcio iônico é

a fração fisiologicamente ativa. Quando a concentração de albumina for baixa e na ocorrência de distúrbios do equilíbrio acidobásico, o valor do cálcio total pode ser artificialmente baixo. Ambas as situações são frequentes em RNPT, razão pela qual é especialmente importante a dosagem do cálcio iônico nesses RN.

A dosagem da calcemia é mandatória nas primeiras 24 horas dos RN com asfixia grave, sepse, RNPT, RN com PMBN e PEBN e com distúrbios respiratórios. É preciso também controlar os níveis de cálcio sérico nas primeiras 48 horas nos RN filhos de mães diabéticas.

A hipocalcemia pode ser precoce ou tardia. Considera-se precoce quando ela ocorre nas primeiras 24 a 48 horas de vida e tardia quando ela acontece depois dos primeiros dias a semanas após o nascimento.

Quando a hipocalcemia é sintomática, o quadro é inespecífico e mais relacionado com irritabilidade neuromuscular: tremores, abalos musculares, hiperexcitabilidade, hiper-reflexia, hipertonia, crises de apneia, laringoespasmo e convulsões. Cianose, choro agudo, vômitos ou intolerância alimentar também têm sido relatados. Na hipocalcemia precoce, a hipotonia generalizada até o estupor é a manifestação mais frequente, enquanto nas hipocalcemias tardias predominam as apresentações clínicas caracterizadas por reflexos profundos hiperativos, clônus e resposta muscular aumentada a estimulação.

Hipercalcemia

Define-se hipercalcemia neonatal como cálcio sérico maior que 11,0 mg/dL ou cálcio iônico maior que 5,0 mg/dL. As causas de hipercalcemia no RN são extremamente raras, e a iatrogênica por administração de cálcio e vitamina D em excesso é a causa mais comum. Os sinais clínicos são totalmente inespecíficos: letargia, hipotonia e hiporreflexia, recusa alimentar, vômitos, ganho ponderal deficiente, poliúria e desidratação.

Distúrbios do magnésio

Hipomagnesemia

Nível plasmático de magnésio inferior a 1,6 mg/dL. A sintomatologia é semelhante à da hipocalcemia e geralmente está associada a ela. São considerados de risco para hipomagnesemia os PIG, GIG, RNPT e os RN de mães diabéticas.

Deve-se suspeitar sempre de hipomagnesemia em RN com hipocalcemia sintomática que não melhoram com a administração de cálcio. Na presença de hipocalcemia secundária à hipomagnesemia, o tratamento insistente da hipocalcemia agrava a hipomagnesemia.

Hipermagnesemia

Nível plasmático de magnésio superior a 2,5 mg/dL. As causas mais comuns são o uso de sulfato de magnésio pela mãe para tratamento de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia, concentração excessiva de magnésio na nutrição parenteral prolongada e uso de antiácidos que contenham magnésio. As manifestações clínicas mais frequentes incluem apneia, depressão respiratória, letargia, hipotonia, hiporreflexia, sucção fraca, redução da motilidade intestinal e atraso na eliminação de mecônio.

Distúrbios no equilíbrio acidobásico

O perfeito equilíbrio entre ácidos e bases no organismo depende de uma série de reações que procuram corrigir os desvios da homeostase.

Diferentes sistemas, que incluem o sistema tampão circulante (proteínas, hemoglobina, fosfatos e bicarbonato) e a regulação pulmonar e renal, promovem a manutenção da concentração de íons hidrogênio nos líquidos do organismo dentro da estreita faixa de normalidade.

A conservação do pH na faixa normal, entre 7,35 e 7,45, é essencial para o pleno desenvolvimento das funções biológicas, uma vez que o rendimento das reações bioquímicas depende do pH. Esse objetivo é alcançado pela contribuição dos sistemas e dos órgãos tampões que atuam de maneira conjunta.

Os desequilíbrios acidobásicos podem ter origem metabólica ou respiratória. Caracteriza-se o distúrbio metabólico quando há ganho ou perda de ácidos ou bases e o distúrbio respiratório quando há diminuição ou aumento da ventilação pulmonar à custa da elevação ou da baixa, respectivamente, da $PaCO_2$.

Os distúrbios acidobásicos compreendem a acidemia (pH sanguíneo < 7,35) e a alcalemia (pH sanguíneo > 7,45).

Sempre que for necessária a avaliação da *performance* pulmonar, deve-se obter a gasometria arterial, que é a amostra considerada padrão de referência para a determinação da homeostase acidobásica. Quando o objetivo é verificar a parte metabólica, a solicitação poderá ser de gasometria venosa.

Acidose

Termo usado para definir o aumento da concentração do íon H^+ no sangue. O aumento da concentração de H^+ pode ocorrer em consequência de uma alteração respiratória primária (retenção de ácido carbônico), que caracterize a acidose respiratória, ou de uma alteração metabólica primária (produção excessiva de ácidos ou perda de bases), que caracterize a acidose metabólica.

Acidose metabólica

Resulta da perda excessiva de bicarbonato (diarreia, perda excessiva de secreções gastrointestinais, derivação urinária, inibidores da anidrase carbônica) ou da retenção de ácidos por adição – após asfixia perinatal, sepse, erro inato de metabolismo (EIM), administração de ácidos – ou por não eliminação – acidose tubular renal e insuficiência renal.

A determinação do ânion *gap* pode permitir a distinção do processo que está causando a acidose: acúmulo de ácido ou perda de bicarbonato.

O cálculo do ânion *gap* é feito conforme a fórmula a seguir, considerando-se a faixa de referência entre 5 e 15 mEq/L:

$$\text{Ânion } gap = (\text{sódio} + \text{potássio}) - (\text{bicarbonato} + \text{cloro})$$

- Acidose com ânion *gap* aumentado (> 15 mEq/L): insuficiência renal, erros inatos do metabolismo, acidose láctica, acidose metabólica tardia, sepse, asfixia perinatal.
- Acidose com ânion *gap* normal (< 15 mEq/L): perda renal ou gastrointestinal de bicarbonato.

Os RNPT com menos de 32 semanas podem apresentar acidose tubular renal proximal ou distal e acidose metabólica.

No âmbito laboratorial, a gasometria nos casos de acidose metabólica descompensada apresenta-se com pH < 7,35, bicarbonato < 24 mEq/L e $PaCO_2$ dentro dos limites de referência (entre 35 e 45 mmHg). Em casos de acidose metabólica compensada, o pH ainda está na faixa de referência, e os níveis de PCO_2 encontram-se abaixo da referência em razão de hiperventilação compensatória.

Acidose respiratória

Resulta da retenção de CO_2, e as principais causas no RN estão relacionadas ao comprometimento do pulmão, como síndrome de aspiração meconial, doença de membrana hialina, broncoespasmo, pneumotórax, edema pulmonar, derrame pleural e depressão do sistema nervoso central (SNC).

No laboratório, apresenta-se com pH < 7,35, $PaCO_2$ acima dos limites de referência e $PaCO_2$ abaixo dos limites referenciais.

Alcalose

Termo usado para definir concentração de íons H^+ no sangue inferior ao normal. A diminuição da concentração do H^+ pode ocorrer em consequência de uma alteração respiratória primária (perda de ácido carbônico por hiperventilação), caracterizando a alcalose respiratória, ou de uma alteração metabólica primária (aumento do teor de bases ou a perda de ácidos no organismo), caracterizando a alcalose metabólica.

Alcalose metabólica

Resulta da perda de ácidos, como ocorre nos casos de vômitos (estenose hipertrófica de piloro), uso de diuréticos (furosemida), síndrome de Bartter tipo I e na administração iatrogênica de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$).

No âmbito laboratorial, a gasometria nos casos de alcalose metabólica apresenta-se com pH > 7,45 e bicarbonato > 28 mEq/L.

Alcalose respiratória

No RN, as principais causas são encefalite, meningite, febre, doenças pulmonares localizadas, alterações em SNC e ventilação mecânica.

No laboratório, apresenta-se com pH > 7,45 e $PaCO_2$ abaixo dos limites de referência.

Distúrbios do metabolismo da glicose

O distúrbio do metabolismo da glicose é uma das intercorrências mais frequentes em neonatologia.

Em ambiente intrauterino, o feto recebe aporte contínuo de glicose pela via placentária por meio de difusão facilitada. Dessa forma, para a manutenção da glicemia plasmática, o feto não faz uso de nenhum dos seus sistemas de controle.

Em condições fisiológicas, a glicemia fetal corresponde a, aproximadamente, 2/3 dos níveis glicêmicos maternos; cerca de 2 horas após o nascimento, a glicemia atinge seu valor mais baixo; e, com 3 a 4 horas de vida, a glicemia encontra-se em torno de 60 a 70 mg/dL.

Até o terceiro trimestre de gestação, o depósito de glicose do RN é relativamente limitado, pois é nessa fase da gestação que ocorre o acúmulo de glicogênio. Consequentemente, os RNPT são os que têm maior risco de desenvolver hipoglicemia. Os RN PIG também apresentam risco, porque têm menor estoque de glicogênio em razão da RCIU.

Os distúrbios do metabolismo da glicose compreendem a hipoglicemia e a hiperglicemia.

Hipoglicemia

A definição de hipoglicemia é controversa. Atualmente, é entendida como o conjunto de valores plasmáticos ou no soro de glicose < 40 mg/dL no primeiro dia de vida e < 50 mg/dL nos dias subsequentes, não existindo mais a distinção entre RNT e RNPT. Esse valor parece ser o limite inferior consensual aceito, independentemente de peso ou IG, já que níveis mais baixos de glicose são danosos em crianças mais velhas e adultos e que não existe nenhuma evidência de que RN nos primeiros 3 dias de vida estariam protegidos desses efeitos danosos quando a glicemia estivesse nesses níveis. A hipoglicemia chega a ocorrer em 15% dos RN PIG e em 8% dos GIG.

Determinadas crianças pertencem a grupos de risco para hipoglicemia e devem ser monitoradas por meio de dosagens seriadas de glicemia capilar.

Constituem grupo de risco para hipoglicemia: RNPT, PIG, GIG, filhos de mães diabéticas, RN com doença hemolítica, asfixiado perinatal, hipotérmicos, policitêmicos, pós-exsanguinotransfusão e filhos de mães que usam medicamentos como beta-bloqueadores, hipoglicemiantes orais ou diuréticos tiazídicos.

A monitoração sistemática da glicemia capilar nesses RN ajuda a prevenir episódios hipoglicêmicos. Dosagens seriadas com 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas de vida ou até por 48 e 72 horas constituem os protocolos de rastreamento de hipoglicemia.

A grande importância em se fazer dosagens sistemáticas de glicemia capilar deve-se ao fato de que a grande parte dos casos de hipoglicemia é assintomática; além disso, a manutenção da hipoglicemia por período prolongado pode trazer graves consequências para o SNC, que depende, basicamente, da glicose e do oxigênio para seu metabolismo energético. Os RN com hipoglicemia sintomática, principalmente aqueles que apresentaram crises convulsivas, possuem risco de dano cerebral em mais de 50% dos casos.

A caracterização da hipoglicemia inclui a constatação de níveis baixos de glicemia (fita reagente ou dosagem sérica), a presença de sinais clínicos sugestivos (hipoatividade, tremores de extremidades, recusa alimentar, apneia, cianose e convulsão) e o desaparecimento dos sinais com a correção da glicemia.

A dosagem dos níveis sanguíneos de glicose é determinante para o diagnóstico. Por ser uma situação de emergência, com frequência, utilizam-se fitas

reagentes para a dosagem da glicemia à beira do leito, pois essa técnica permite o diagnóstico rápido da hipoglicemia.

Todas as apresentações de fitas reagentes no mercado apresentam sensibilidade baixa para níveis de glicemia inferiores a 40 mg/dL. Logo, a recomendação é que, mediante uma glicemia capilar de 40 mg/dL, seja feito o controle plasmático da glicemia para a confirmação do resultado da fita reagente. Diante da impossibilidade de coleta de sangue para confirmação do diagnóstico, não se deve retardar o tratamento.

Hiperglicemia

Pode ser definida como valores de glicemia plasmática superiores a 145 mg/dL. Frequentemente, é encontrada em RNPT com extremo baixo peso (< 1.000 g), os quais costumam apresentar intolerância a infusões endovenosas de glicose. Na maior parte das vezes, ocorre por iatrogenia (excesso de oferta), mas situações como estresse, hipóxia, diabete neonatal transitório e uso de medicamentos hiperglicemiantes (teofilina e corticosteroide) podem levar a essa situação.

O diagnóstico clínico é facilitado quando ocorrem poliúria e desidratação em RN com altos níveis de glicemia plasmática.

Devem-se usar fitas reagentes para constatação de glicosúria e, em caso positivo, a glicemia capilar deve ser realizada. Confirmando-se o valor elevado na fita, deve-se investigar a glicemia por dosagem plasmática.

Níveis de glicemia acima de 250 mg/dL aumentam a osmolaridade sanguínea e podem causar diurese osmótica, que causam distúrbios na homeostase do sódio, como a hiponatremia. Nos RNPT com peso muito baixo, níveis de glicemia de 250 mg/dL ou mais podem levar à hemorragia cerebral.

Icterícia

Das intercorrências neonatais estudadas, a icterícia é a mais frequente, uma vez que ocorre em cerca de 25 a 60% dos RNT durante a primeira semana de vida e em 80% dos prematuros tardios no mesmo período, permanecendo por 30 dias ou mais em cerca de 10% dos bebês em aleitamento materno. A icterícia nada mais é que a expressão clínica do aumento nos níveis séricos da bilirrubina (hiperbilirrubinemia).

Considera-se hiperbilirrubinemia quando a concentração sérica de bilirrubina indireta (BI) for maior que 1,5 mg/dL. A icterícia torna-se aparente no RN quando os níveis de bilirrubina total (BT) estiverem acima de 5 mg/dL.

O termo "hiperbilirrubinemia significativa" tem sido empregado quando os níveis séricos de BT são > 17 mg/dL (ocorre em 1 a 8% dos nascidos vivos); "hiperbilirrubinemia grave" é a situação de BT > 25 mg/dL (frequência de 1 caso em 500 a 5 mil nascidos vivos); e "hiperbilirrubinemia extrema" ocorre quando os níveis de BT são > 30 mg/dL (1 caso em 15 mil nascidos vivos) em países desenvolvidos.

A hiperbilirrubinemia significativa presente na primeira semana de vida é um problema preocupante em RNT e nos RNPT tardios e, geralmente, está associada a baixa oferta láctea, grande perda de peso e desidratação, o que decorre muitas vezes da alta hospitalar precoce, isto é, antes de 48 horas de vida e também pela falta do acompanhamento ambulatorial em 1 a 2 dias após a alta hospitalar.

Cerca de 98% dos RNT apresentam níveis séricos de BI acima de 1 mg/dL ao longo da primeira semana de vida, o que ocorre em razão da sobrevida menor das hemácias no RN (80 a 90 dias, enquanto nos adultos é de 120 dias) e pela imaturidade hepática, refletindo a adaptação neonatal ao metabolismo da bilirrubina. É a chamada hiperbilirrubinemia fisiológica. Dessas crianças, 67% apresentam icterícia, que é denominada de icterícia fisiológica.

A icterícia é uma das maiores razões de coletas de sangue em unidades de cuidados neonatais e nos alojamentos conjuntos, porque a bilirrubina indireta, em altos níveis, atravessa a barreira hematoencefálica por ser lipossolúvel e provoca impregnação dos gânglios da base e do cerebelo, causando encefalopatia bilirrubínica aguda e *kernicterus*. O termo *kernicterus* é reservado à forma crônica da doença, com sequelas clínicas permanentes resultantes da toxicidade da bilirrubina.

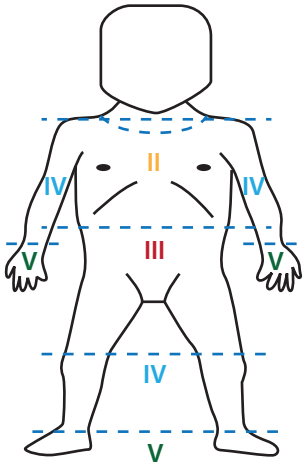
A icterícia fisiológica é a causa mais comum de hiperbilirrubinemia neonatal. Caracteriza-se pelo aparecimento da icterícia após 24 horas de vida, e a hiperbilirrubinemia atinge seu pico entre o 3º e 5º dia de vida entre os RNT e entre o 5º e 7º dia entre os RNPT. Outra característica da icterícia fisiológica é que seu desaparecimento ocorre entre o 7º e o 10º dia de vida no RNT e até o 15º dia no RNPT, e os níveis de bilirrubina direta são sempre inferiores a 2 mg/dL.

A hiperbilirrubinemia acima de 15 mg/dL, presente na primeira semana de vida, é um problema comum em RNT (especialmente nos que mamam exclusivamente no seio materno) e no RNPT. Embora esse valor de BT seja frequente, esses níveis não excluem a possibilidade de danos neurológicos, daí a importância da monitoração frequente dos níveis de bilirrubina.

O diagnóstico da icterícia neonatal é feito com base em dados clínicos e laboratoriais. Clinicamente, avaliam-se a intensidade e a distribuição cutânea da icterícia pelas zonas dérmicas de Kramer (Figura 1). A icterícia neonatal tem um comportamento bem particular, apresentando progressão craniocaudal, ou seja, inicialmente é visualizada na cabeça e, com a evolução, progride até os membros.

Todo RNT com icterícia clínica zona III e todo RNPT com icterícia zona II de Kramer devem ser submetidos à avaliação dos níveis séricos de bilirrubina para confirmação dos níveis e instituição de terapêutica, quando necessário.

Algumas vezes, a hiperbilirrubinemia indireta decorre de um processo patológico, que pode levar a concentrações bastante elevadas de bilirrubina lesivas ao cérebro. A investigação da etiologia, independentemente das idades gestacional e pós-natal, inclui a anamnese e o exame físico, além da realização de uma série de exames laboratoriais que compreendem, além da dosagem das bilirrubinas totais e frações, tipagem sanguínea, teste de Coombs direto e indireto, hematócrito e hemoglobina, estudo da morfologia eritrocitária (hematoscopia), reticulócitos, além da pesquisa de anticorpos maternos para antígenos irregulares (anti-c, anti-e, anti-E, anti-Kell, entre outros, quando mãe multigesta ou se mãe recebeu transfusão sanguínea anterior e RN com Coombs direto positivo), dosagem sanguínea quantitativa de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) e sanguínea de hormônio tireoidiano e TSH (exame do pezinho).



Zona I - Cabeça e pescoço (nível sérico aproximado de BI > 5 mg/dL)

Zona II - Tronco até umbigo (nível sérico aproximado de BI 10 mg/dL)

Zona III - Hipogástrio e coxas (nível sérico aproximado de BI 12 mg/dL)

Zona IV - Joelhos até tornozelos e braços até punhos (BI 15 mg/dL, aproximadamente)

Zona V - Mãos e pés, incluindo palmas e plantas (BI > 20 mg/dL, aproximadamente)

FIGURA 1 Distribuição cutânea da icterícia pelas zonas dérmicas de Kramer.

A amostra de sangue para análise de bilirrubina deve permanecer em frasco ou capilar envolto em papel alumínio para evitar o contato com a luz e a degradação da bilirrubina.

Após a coleta, o tubo envolto em papel alumínio ou tubo âmbar é encaminhado ao laboratório para a realização da dosagem da BT e frações. A disponibilidade de micrométodo permite fazer a análise com 50 mcL de sangue, em capilar heparinizado. Utilizando centrífuga de micro-hematócrito, separa-se o plasma (5 minutos), sendo feita a leitura do hematócrito e, a seguir, a medição da coloração do plasma em bilirrubinômetro, com determinação da BT. Algumas unidades neonatais possuem a centrífuga e fazem a determinação dentro de suas dependências, o que caracteriza um TLR.

Além da dosagem tradicional de bilirrubina, a icterícia neonatal pode ser estudada por meio da medida transcutânea da bilirrubina. O instrumento que mede a concentração de bilirrubina transcutânea opera por transmitir luz que penetra na pele e transilumina o tecido celular subcutâneo. O feixe de luz retorna através de um fio de fibra óptica, e a coloração amarelada da luz refletida, corrigida pela "contribuição" da hemoglobina, melanina e espessura da pele, é medida por espectofotômetro e convertida em estimativa da concentração de bilirrubina sérica total.

Diversos estudos demonstram que a medida transcutânea da bilirrubina e os níveis séricos de BT apresentam boa correlação entre si e que se trata de um método preciso, ou seja, reprodutível. A recomendação é que a medida transcutânea da bilirrubina seja realizada como triagem em RNT ou RNPT tardios, evitando, com isso, procedimentos mais invasivos para a obtenção de sangue em neonatos com icterícia zona II ou III de Kramer. Quando os níveis transcutâneos de bilirrubina excederem 13 mg/dL (aproximadamente 260 mcmol/L), deve-se realizar a dosagem sérica da bilirrubina, pois estudos mostraram que, nesses casos, os níveis de bilirrubina podem ser subestimados. Uma grande limitação ao uso dos medidores transcutâneos de bilirrubina é o preço do aparelho, o que pode inviabilizar sua aquisição pelo laboratório.

A avaliação da bilirrubina transcutânea é realizada, de preferência, no esterno ou na testa; nunca deve ser usada por RN em fototerapia e nos RN muito prematuros ou prematuros extremos; nos RN muito ictéricos, deve-se fazer diretamente a dosagem sérica da bilirrubina, não a transcutânea.

São disponíveis no mercado equipamentos de fabricação americana (BiliChek® – Philips, Murrysville, PA 15668, EUA) e japonesa (JM®-103 – Minolta/Hill-Rom Air-Shields, Osaka, Japão). Os instrumentos apresentam coeficiente elevado de correlação (BiliChek® e 0,8212 e JM®-103 e 0,8686) com a BT sé-

rica até valores de 13 a 15 mg/dL em RNT e no RNPT, independentemente da coloração da pele. Entretanto, valores ≥ 12 mg/dL, de qualquer IG, devem ser confirmados pela mensuração sérica de BT. Estudos mostram que a determinação transcutânea da bilirrubina pode apresentar-se subestimada ou superestimada quando comparada com a dosagem sérica. Em RN com mais de 35 semanas, o uso da medida transcutânea de bilirrubina reduz a coleta sanguínea para dosagem da bilirrubina sérica.

A dosagem transcutânea da bilirrubina apresenta-se como alternativa altamente vantajosa, em relação aos métodos tradicionais invasivos de dosagem sérica da bilirrubina, como método de rastreamento ou triagem da hiperbilirrubinemia nos RN. Além de ser indolor, não oferece risco nenhum de infecção secundária à coleta sanguínea, não tem espoliação de sangue, o resultado é obtido em poucos segundos e é um procedimento muito rápido e que não causa nenhum desconforto no paciente, o que garante maior agilidade na assistência ao RN. Não deve indicar ou suspender a fototerapia. Qualquer intervenção terapêutica deve ser precedida da coleta da bilirrubina plasmática para confirmação dos níveis séricos de bilirrubina.

No entanto, o custo do aparelho, a falta de correlação quando os níveis de bilirrubina estiverem > 12 mg/dL, poucos estudos sobre seu uso em RN em fototerapia e a falta de nomogramas validados para bilirrubinômetros transcutâneos são fatores limitantes do seu emprego. É importante ressaltar que o método considerado padrão-ouro para o diagnóstico das hiperbilirrubinemias neonatais é a dosagem sérica das bilirrubinas.

Vários estudos apontam que o BiliChek® é um equipamento muito útil no rastreamento da hiperbilirrubinemia neonatal, diminuindo sobremaneira a necessidade de coletas de sangue invasivas e, com a reutilização das cápsulas Bilical®, pode haver redução significativa do custo. Lodha et al., em 2000, e Fachini, no Brasil em 2006, constataram que a reutilização das ponteiras de calibração do BiliChek® (Bilical®) por pelo menos quinze dosagens sucessivas não aumentava a variabilidade dos resultados e permitia que o custo do exame fosse reduzido significativamente.

TESTES LABORATORIAIS REMOTOS E TESTES CONVENCIONAIS NA NEONATOLOGIA

Como visto, várias intercorrências neonatais exigem intervenção laboratorial e, consequentemente, obtenção de amostra sanguínea dos RN. A obtenção de amostra de sangue é um procedimento invasivo e doloroso a que muitos RN

são submetidos diariamente, muitas vezes, mais de uma vez ao dia, por muitos dias – às vezes, até por meses. As frequentes retiradas de sangue representam a principal causa de perda sanguínea iatrogênica e anemia nas unidades intensivas neonatais e refletem a tamanha espoliação a que esses bebês são submetidos.

Há muito tempo, o volume de sangue coletado dos RN tem sido uma preocupação entre neonatologistas e profissionais que atuam no laboratório. A utilização de tubos com volume menor, a difusão dos microcoletores e o crescente desenvolvimento de aparelhos que realizam várias análises com uma única amostra refletem isso.

Entre os grandes benefícios e as vantagens da utilização dos TLR, estão a utilização de quantidades diminutas de sangue e a possibilidade da realização de um número grande de dosagens laboratoriais, além da rapidez com que os resultados dos exames são obtidos. O volume de sangue circulante dos neonatos representa um percentual maior em relação ao seu peso, aproximadamente 75 a 110 mL/kg. Essa porcentagem vai reduzindo à medida que a criança cresce, atingindo 65 a 80 mL/kg nas crianças maiores.

Em geral, a retirada de 2,5 a 3 mL/kg a cada punção é considerada segura ou, ainda, 3 a 7% do volume de sangue circulante total.

A Tabela 1 mostra a quantidade de sangue total que pode ser retirada a cada coleta dos RN e ao longo do período de internação menor que 4 semanas.

TABELA 1 Máxima quantidade de sangue total que pode ser retirada de pacientes pediátricos

Peso do paciente (kg)	Volume por coleta isolada (mL)	Volume retirado durante internação (< 1 mês) em mL
< 0,9	1	8
0,9 a 1,8	1,5	12
1,8 a 2,7	2,0	17
2,7 a 3,6	2,5	23
3,6 a 4,5	3,5	30

Fonte: Gill e Bennett, 1999.

Além de utilizar pequenos volumes de sangue para a análise, o sangue é de fácil obtenção pela punção capilar na região lateral do calcanhar, com auxílio de lanceta.

Nos RN, a profundidade da punção não deve exceder 2,4 mm, para não atingir o calcâneo e expor a criança ao risco de osteomielite de calcâneo. Para tanto, devem-se usar lancetas de 2,0 a 2,25 mm de profundidade, com disparo semiautomático e trava de segurança.

A punção deve ser feita perpendicularmente à superfície da pele, e a primeira gota deve ser desprezada, pois está contaminada com fluidos celulares. As gotas subsequentes devem ser colocadas nos microcoletores específicos, com o auxílio do funil ou do tubo capilar. Para a verificação da glicose, TLR mais difundido em todas as unidades neonatais brasileiras, uma única gota costuma ser suficiente.

Portanto, além de necessitar de quantidades reduzidas de sangue a cada coleta, a facilidade de obtenção de sangue pela punção do calcanhar, procedimento simples e que não exige habilidade, por ser semelhante à punção de uma veia ou uma artéria, torna os TLR opção prática, segura e eficiente nas unidades de cuidados neonatais.

Apenas a gasometria arterial exige a coleta de sangue da artéria; aliás, a coleta arterial deve estar restrita ao estudo dos gases arteriais (gasometria arterial) ou após tentativas infrutíferas de punção venosa. Para a punção arterial, segue-se a seguinte ordem: artéria radial, artéria tibial posterior, artéria pediosa dorsal, artéria temporal e artéria braquial. Em nenhuma hipótese, deve ser coletada a amostra de sangue para análises laboratoriais da artéria femoral. A coleta dos gases sanguíneos deve ser feita em seringa específica para a realização de gasometria ou em seringa previamente heparinizada. Em neonatos, utiliza-se *scalp* número 25 ou 27 para as coletas.

Outra grande vantagem da utilização dos TLR é a rapidez com que os resultados chegam ao médico, pois, ao se fazer o exame nas dependências neonatais, o resultado é praticamente instantâneo.

A utilização dos TLR em unidades neonatais não é recente: testes como microematócrito, bilirrubina e glicemia foram realizados rotineiramente, por muitas décadas, à beira do leito, ou melhor, das incubadoras e nos berços no Brasil. Com o advento de metodologias mais modernas, esses equipamentos foram abandonados, e algumas poucas unidades de terapia intensiva neonatal os substituíram por máquinas multiparâmetros para a realização dos TLR. Na maior parte dos casos, no Brasil, os exames são coletados e realizados no laboratório.

Os TLR mais utilizados na neonatologia servem para verificação dos gases sanguíneos (gasometria arterial e venosa), os testes para medida dos eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), a glicemia capilar e a medida transcutânea da bi-

lirrubina. Encontra-se também disponível o diagnóstico rápido das infecções por *Streptococcus agalactiae*.

Atualmente, a maior parte dos laboratórios que prestam serviço para unidades de cuidados neonatais utiliza equipamentos que fazem a análise simultânea dos eletrólitos, gases sanguíneos e dosagem de hemoglobina e hematócrito. Os equipamentos para realização dos TRL podem estar nas dependências do laboratório ou dentro das unidades neonatais. Ainda há equipamentos que realizam apenas a análise dos gases sanguíneos isoladamente, mas laboratórios que atendem serviços neonatais devem se preocupar com a otimização da amostra e providenciar equipamentos que realizem maior número de testes possíveis com o menor volume de amostra. O Capítulo 8.9.1 aborda, especificamente, o tema gases sanguíneos e eletrólitos.

O conhecimento de toda a problemática que permeia esse período tão vulnerável na vida do indivíduo ajudará o leitor a oferecer melhor assistência e cuidados especiais para minimizar os riscos e evitar as complicações a que o RN possa estar exposto.

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander GR, Himes AG, Kaufman RB, Mor J, Kogan MA. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. Obstet Gynecol. 1996;87(2):163-8.
2. Alexander GR, Himes AG, Kaufman RB, Mor J, Kogan MA. A United States National reference for fetal growth. Obstetrics & Gynecology New York. 1996;2:163-8.
3. Bell EF, Oh W. Fluid and electrolyte management. In: Macdonald MG, Mullett MD, Seshia MMK. Avery's neonatology pathophysiology and management of newborn. 6.ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins, 2005. p.362-79.
4. Brace RA. Fluid distribution in the fetus and neonate. In: Polin RA, Fox WW (eds.). Fetal and neonatal physiology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. p.1703-13.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido guia para os profissionais de saúde. Brasília, 2012.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de prevenção do Óbito Infantil e Fetal. Brasília, 2009.
7. Carceller-Blanchard A. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. Clin Biochem. 2009;42:143-9.
8. Clohert JP, Eichenwald EC, Starck AR. Manual of neonatal care. 6.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

9. Fachini FP. Avaliação da variabilidade da dosagem transcutânea de bilirrubina pelo Bilichek® em neonatos. Rev Paul Pediatria. 2006;24(2):149-54.
10. Frenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC Pediatrics. 2003;16(3):13.
11. Gill FN, Bennett MJ. Case study: the pediatrics unit. In: Price CP, Hicks JM. Point of care testing. Washington DC: AACC Press. p.408.Cap.20.
12. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
13. Ho EY, Lee SY, Chow CB, Chung JW. BiliChek transcutaneous bilirubinometer: a screening tool for neonatal jaundice in the chinese population. Hong Kong Med J. 2006;12(2):99-102.
14. Kirk JM. Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. Annals of Clinical Biochemistry. 2008;45:452-62.
15. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson textbook of pediatrics. 19.ed. Philadelphia: Elsevier & Saunders, 2011.
16. Kramer L. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child. 1996;118:454-8.
17. Lansky S, França E, Ishitani L, Perpétuo IHO. Evolução da mortalidade infantil no Brasil: 1988 a 2005. In: Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos SUS no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p.239-66.
18. Lin PW, Simmons Jr CF. Fluid and electrolyte management. In: Cloherty JP, Eichnwald EC, Stark AR. Manual of neonatal care. 5.ed. Philadelphia: [s.n.], 2004. p.100-13.
19. Lodha R, Deorari AK, Jatana V, Paul VK. Non-invasive estimation of serum bilirubin by multi-wavelength spectral reflectance in neonates. Indian Pediatr 2000;37:771-5.
20. Lorenz JM. Fluid and electrolyte therapy in the very low-birthweight neonate. Neo Reviews. 2008;9:102-8.
21. Maisels JM, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update wit clarifications. Pediatrics. 2009;124(4):1193-8.
22. Maisels JM, Ostrea EM Jr, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. Pediatrics. 2004;113:1628-35.
23. Maisels JM. Neonatal transcutaneous bilirubin measurements: an opportunity to enhance laboratory utilization and improve patient care. Clinical Chemistry. 2012;58(58):1-2.
24. Marsal K. Intrauterine growth restriction. Curr Opin Obstet Gynecol London. 2002;14:127-35.
25. Mezzacappa F. Manual de neonatologia Unicamp. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. p.372-3.
26. Moreira MEL, Lopes JMA, Caralho M, et al. O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar [online]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2004. p.564.

27. Simmons CJ. Fluid and electrolyte management. In: Cloherty JE, Stark AR. (eds.). Manual of neonatal care. Philadelphia: LippincottRaven, 1998. p.87-99.
28. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. Semin Perinatol. 1984;8:74-93.
29. Sunehag AL, Haymond MW. Glucose extremes in newborn infants. Clin Perinatol Philadelphia. 2002;29:245-60.
30. Vaz FAC, Diniz EMA, Krebs VLJ (eds.). Neonatologia. Coleção Pediatria do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas. Barueri: Manole, 2011.

8.4 Hematologia

8.4.1. Coagulação

INTRODUÇÃO

Os distúrbios da coagulação sanguínea são frequentes em pacientes internados, e os procedimentos terapêuticos estão baseados no adequado diagnóstico da síndrome e de sua etiologia.

A fisiologia da hemostasia é complexa, envolvendo vasos, plaquetas e várias proteínas plasmáticas. A interação bioquímica das células endoteliais, do subendotélio, das plaquetas e das proteínas plasmáticas é, atualmente, muito bem conhecida e pode explicar quase todos os fenômenos da hemostasia.

Os distúrbios dos mecanismos da hemostasia podem se manifestar por simples petéquias ou equimoses provocadas por traumas, sangramentos localizados e até quadros generalizados. Alterações subclínicas somente são detectadas com exames laboratoriais específicos.

A etiologia pode ser primariamente do sistema de coagulação ou, com muita frequência, resultado de outras doenças, comportando-se como mecanismo intermediário de agravamento do paciente grave.

Esses mesmos mecanismos, quando se desequilibram em sentido inverso, são responsáveis pelos fenômenos tromboembólicos. As tromboses são geralmente multicausais, dependendo de fatores anatômicos, hemorreológicos e também da falha dos mecanismos naturais do bloqueio da coagulação. Deficiências desses mecanismos, hereditárias ou adquiridas, podem ser atualmente identificadas por meio de exames laboratoriais.

DIAGNÓSTICO DOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Inclui anamnese, exame físico e avaliação laboratorial na maioria das situações. No paciente grave e em situações de urgência, nem sempre é possível a obtenção de dados clínicos, e também não são disponíveis exames específicos. Nessa situação, o conhecimento fisiopatológico apoiado nas manifestações clínicas pode, com certa segurança, orientar a terapêutica de urgência.

Dados clínicos

São importantes as informações do paciente, se possível dos circunstantes, a fim de se obter dados referentes a:

- modo de instalação da hemorragia (abrupta, insidiosa, recorrente, etc.), bem como seu tipo (localizada, generalizada, nas punções, com petéquias ou equimoses);
- antecedentes familiares (parentes com história de sangramento; verificar causas de óbitos de ancestrais e consanguinidade);
- antecedentes pessoais (sangramentos anteriores espontâneos, ou após pequenos traumas, extrações dentárias, hemartroses, etc.; uso de medicações que interfiram na função plaquetária ou mesmo nos fatores da coagulação; doenças autoimunes ou que alterem a função hepática).

Ressalta-se que, na investigação da doença tromboembólica, são muito importantes os antecedentes pessoais e familiares; no caso das mulheres, o uso de hormônios à base de estrogênio é um fator relevante de risco adquirido para trombose.

Nos distúrbios da coagulação, o exame físico pode, por si só, indicar qual a fase da hemostasia está alterada. Por exemplo, um sangramento difuso, por meio de incisão cirúrgica, inserções de cateter ou punções venosas, pode ser indício de falta ou diminuição de múltiplos fatores da coagulação plasmática, como na insuficiência hepática, ou coagulação intravascular disseminada (CIVD). Por outro lado, a ocorrência de petéquias ou equimoses isoladamente chama a atenção para distúrbios da fase vasoplaquetas, como nas púrpuras causadas por plaquetopenias (púrpura trombocitopênica idiopática, leucemias, quimioterapia, etc.). O exame físico deve ser orientado para se identificar o tipo de sangramento, a localização e a quantidade, de forma a se determinar qual a fase atingida e facilitar a identificação da causa.

Testes laboratoriais

Os exames laboratoriais mais utilizados na prática clinicolaboratorial são:

- **Contagem de plaquetas:** a trombocitopenia pode ser o primeiro sinal de CIVD, geralmente abaixo de 100.000/mm^3; porém, seu achado isolado não é suficiente para o diagnóstico da síndrome, pois existem várias outras causas de plaquetopenia, como imunológicas ou associadas a drogas.
- **Tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de trombina (TT):** o TP e o TTPa estão prolongados em decorrência do consumo dos fatores da coagulação. Quando o resultado desses exames encontra-se dentro de valores normais, não é possível excluir quadro de CIVD, pois nas fases iniciais da síndrome não há consumo suficiente de fatores da coagulação para prolongar o TP e o TTPa. O TT está prolongado em decorrência da hipofibrinogenemia relacionada ao consumo de fibrinogênio. Esses exames são amplamente disponíveis em vários laboratórios, e diante da suspeita de CIVD sua realização seriada é fundamental para controlar a evolução do quadro clínico e monitorar a resposta terapêutica.
- **Fibrinogênio:** pode ser examinado pela forma quantitativa da proteína total (por precipitação que não detecta situações em que há alterações de função ou integridade da sua molécula) ou pela forma funcional – método de Clauss (cronométrico), que expressa a quantidade de fibrinogênio coagulável. Os dois métodos devem ser analisados, se possível, conjuntamente. Graves deficiências podem identificar insuficiência hepática, consumo (CIVD), grandes diluições, etc. Diferenças significativas entre os dois métodos podem sugerir desfibrinogenemia ou presença de produtos de degradação da fibrina (PDF) por atividade fibrinolítica. A dosagem de fibrinogênio plasmático deve ser feita; porém, em fases iniciais da CIVD, seus níveis podem permanecer normais ou mesmo elevados apesar da ativação da coagulação, uma vez que se trata de proteína de fase aguda. A hipofibrinogenemia aparece em casos graves de CIVD.
- **Produtos de degradação da fibrina (PDF):** resultam da ação da plasmina no fibrinogênio ou fibrina; são o melhor indicador da atividade fibrinolítica. O aumento dos PDF, em geral, é observado desde o início do quadro de CIVD. Deve-se ainda considerar que PDF são metabolizados pelo fígado e excretados pelos rins e, portanto, seus níveis plasmáticos são influenciados pela função dos órgãos citados.

- **Dímero-D:** atualmente, existem anticorpos específicos contra os fragmentos D e E agregados a partículas de látex e um anticorpo específico para o dímero de fragmento D, o que é sempre originado de degradação da fibrina e não do fibrinogênio, como podem ser os fragmentos D e E. Níveis normais de dímero-D têm alto valor preditivo negativo para a presença de degradação de fibrina intravascular. Os dímeros-D superiores a 2 m/mL pela técnica de aglutinação em látex ou acima de 500 ng/mL em unidade equivalente em fibrinogênio (FEU) pelo método em ELISA já são sugestivos de fibrinólise *in vivo*, e o teste, graças à especificidade do anticorpo ao dímero, pode ser realizado em plasma citratado sem influência da fibrinogenólise *in vitro*. Os aumentos são significativos na síndrome de CIVD, nas síndromes fibrinolíticas sistêmicas e no uso de agentes terapêuticos fibrinolíticos. Aumentos discretos ocorrem nos processos trombóticos e no pós-operatório de grandes cirurgias, bem como nas hepatopatias com aumento da atividade fibrinolítica; para essas finalidades, deve ser utilizado método de alta sensibilidade (ELISA).
- **Lise de euglobulina:** é um teste relativamente simples, que visa a medir a atividade fibrinolítica do plasma após a concentração dos fatores ativadores e a retirada dos inibidores do sistema. Tem sido também utilizada após estimulação *in vivo* por garroteamento de pelo menos 10 minutos do membro do qual vai ser coletado o sangue. Essa forma de estímulo permite identificar alguns defeitos trombogênicos do sistema fibrinolítico quando a resposta ao garroteamento da fibrinólise está inadequada.
- **Dosagem de fatores da coagulação e anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S e antitrombina):** os níveis plasmáticos dos fatores da coagulação e dos inibidores naturais da coagulação ficam muito reduzidos na CIVD em decorrência do consumo induzido pela formação de trombina. A dosagem de fatores específicos (p.ex., fatores V e VIII) pode ser útil em algumas situações, como para auxiliar na diferenciação entre coagulopatia associada à insuficiência hepática e CIVD. A dosagem plasmática de AT, PC e PS é útil para diagnóstico e acompanhamento do paciente.
- **Marcadores de ativação da coagulação: fibrinopeptídio A (FPA), fragmento 1 + 2 da protrombina (F 1 + 2), fibrina solúvel e complexo trombina-antitrombina**: são exames laboratoriais utilizados como marcadores de hipercoagulabilidade; indicadores sensíveis da geração de trombina, com sensibilidade e especificidade que variam de 80 a 90%. Testes dessa natureza não se encontram disponíveis ou validados para utilização na rotina

laboratorial, apresentam alto custo e não são fundamentais para o diagnóstico da CIVD.

- **Análise de esfregaço de sangue periférico:** muitas vezes esquecida, mas muito prática e útil. Pode-se analisar detalhadamente cada linhagem celular. Assim, observam-se a distribuição das plaquetas, sua morfologia e também sua quantidade, confirmando uma trombocitopenia ou mesmo uma trombocitose. A análise dos eritrócitos pode demonstrar, por exemplo, o número aumentado de hemácias fragmentadas (esquizócitos), orientando para um quadro de hemólise intravascular (coagulação intravascular disseminada, púrpura trombótica, etc.). O exame de linhagem branca pode mostrar alterações, como doenças hematológicas que podem explicar um caso atípico de sangramento (p.ex., leucemia promielocítica aguda).

Testes complementares

Trata-se de testes que podem auxiliar em diferentes situações. Não devem ser requisitados em conjunto, mas, sim, de forma eletiva e de acordo com cada caso em particular. Nem sempre estão disponíveis nos laboratórios gerais, e muitos deles são restritos a laboratórios de referência em coagulação.

Agregação plaquetária

Permite a verificação da agregação das plaquetas diante de diferentes agentes agregantes. Normalmente, utilizam-se como agentes agregantes a adenosina difosfato (ADP) em duas concentrações diferentes, a adrenalina e outros agentes como o colágeno e o ácido aracdônico. Quando a suspeita é a doença de von Willebrand, testa-se contra a ristocetina. O exame tem extrema utilidade para se avaliar as disfunções plaquetárias congênitas. Tem sido utilizado também para verificação da eficácia de tratamentos antiagregantes, em virtude da variação de respostas individuais ao ácido acetilsalicílico, ao dipiridamol e à ticlopidina ou para se verificar o eventual efeito antiagregante com o uso de drogas pouco conhecidas, ou ainda para avaliar o risco hemorrágico no pré-operatório de pacientes em uso de antiagregantes. Atualmente, existem equipamentos disponíveis que realizam o teste de agregometria convencional (Cronolog® e Helena Laboratories) em plasma rico em plaquetas (PRP) e sangue total; além dos testes laboratoriais remotos (TLR), como Multiplate®, PFA-100® e Verify Now®, que estão sendo incorporados na prática clínica pela simples metodologia e pela rapidez nos resultados.

Tromboelastograma

É o método pelo qual se consegue registrar graficamente o desenvolvimento cinético do coágulo. Depende praticamente de todos os fatores da coagulação e da fibrinólise. Informa o tempo de início do coágulo, a velocidade de sua formação, sua consistência, sua estabilidade e sua eventual dissolução (fibrinólise). O tromboelastógrafo tem um custo não muito elevado, e sua operação é simples. A quantidade de informação oferecida pelo método deveria torná-lo mais popular. É muito utilizado nos transplantes de fígado, no qual a fase anepática mostra acentuada fibrinólise em função da ausência de seus inibidores produzidos pelo fígado. Logo após a revascularização do órgão transplantado, observa-se sua correção progressiva no traçado.

Dosagem de fatores isolados (VIII, IX, V, etc.)

Utiliza a habilidade da amostra de plasma em corrigir os tempos de coagulação diante de plasmas com deficiências conhecidas (substrato). Os resultados são expressos como porcentagem de atividade frente ao *pool* de plasma de doadores normais. Podem ser utilizados métodos cromogênicos para essas dosagens que pouco são utilizados pelo seu alto custo. São muito utilizados no diagnóstico das hemofilias e na avaliação das terapêuticas de reposição e nunca devem ser utilizados como testes isolados no diagnóstico de distúrbios da coagulação, pois podem ser obtidos resultados falsos por existência de outras patologias.

Testes laboratoriais remotos em coagulação

Os TLR em coagulação têm apresentado crescente aplicação nos cuidados do paciente no ambiente hospitalar e ambulatorial. O rápido crescimento reflete a aceitação dessa prática no meio médico que se estende a todos os envolvidos, inclusive o paciente. No entanto, não é claro se as documentações e as publicações sobre o tema comprovam a vantagem clínica para essas metodologias.

O objetivo deste tópico é avaliar a literatura disponível e identificar os estudos, se houver, que objetivam demonstrar a utilidade dos TLR em comparação com os testes de coagulação utilizando metodologias convencionais.

Essas diretrizes para gestão e garantia de qualidade dos TLR em coagulação envolvem duas questões que precisam ser consideradas:

1. Existem evidências da real vantagem desses testes na prática clínica, considerando diagnóstico e controle terapêutico?
2. Esses testes são seguros? Suas metodologias foram devidamente validadas? Os controles de qualidade são adequados?

Considerando a grande variedade de aplicação clínica dos TLR em coagulação, serão avaliados apenas os exames já consagrados na prática clinicolaboratorial: TP, INR, TTPa, e tempo de coagulação ativado (TCA).

A análise crítica feita nesta revisão é que todos os TLR em coagulação são igualmente acurados e precisos. Não existem dados suficientes para permitir recomendações na escolha de um equipamento específico para esses testes, e deve ser de responsabilidade do laboratório avaliar os sistemas disponíveis antes da implementação em um serviço.

TLR/INR (TP)

Os estudos disponíveis na literatura sobre TLR/INR são baseados na validação com metodologia convencional, no controle dos pacientes em uso da medicação anticoagulante oral, no tempo de atendimento total (TAT) e na satisfação do médico e do paciente.

Esse procedimento utiliza amostra de sangue total capilar ou sangue total venoso, sendo necessário um volume de 10 mcL. O princípio básico da metodologia utiliza, como referência, uma tira-teste que contém um reagente seco. Os componentes reativos desse reagente são constituídos por tromboplastina e substrato péptido. Quando a amostra é aplicada, a tromboplastina ativa a coagulação, conduzindo a formação de trombina. Dependendo do tempo decorrido até a sua aparição, esse sinal é convertido, por intermédio de um algoritmo, em unidades de coagulação correntes (INR, % Quick, segundos), e o resultado é apresentado no visor.

Foram realizados vários estudos que avaliaram a eficácia do controle laboratorial feito pelo paciente ou cuidador, comparados aos cuidados médicos de rotina (teste e ajuste da dose pelo médico de atenção primária) e cuidados das clínicas de anticoagulação oral. Os *endpoints* incluem o tempo entre o intervalo terapêutico, assim como, em alguns ensaios, a incidência de hemorragia ou tromboembolismo.

O TLR/INR mostrou-se altamente seguro, simples e eficaz. A sensibilidade e a especificidade da tromboplastina, ponto crítico nesse tipo de exame, são altas. Em um dos equipamentos, é orientado, em bula, utilizar ISI (*International Sensitivity Index*) de 1,0.

Existe uma preferência de médicos e pacientes por utilizar amostras baseadas em punção digital em detrimento da punção venosa.

Os pacientes utilizam, geralmente, um algoritmo fornecido por um profissional médico para ajustar a sua própria dose de acordo com a leitura do INR. Existe a tendência nos países desenvolvidos da utilização de um programa

de informática, que monitora e orienta o paciente ou cuidador, com base em informações do paciente com relação a dados demográficos, patologia, dieta, medicações em uso, orientação médica da terapêutica e intervalo de confiança para a variação do INR. Outros dados mais específicos, como polimorfismos gênicos, também podem ser inseridos. Profissionais da saúde, ou o próprio paciente, são treinados para realizar o exame e inserir os dados.

Alguns trabalhos mostraram que existe uma tendência, pela facilidade em realizar o exame de TLR/INR, que o paciente faça mais testes do que a necessidade real, quando comparado com a coleta laboratorial convencional.

Em resumo, sugerem-se as seguintes orientações:

Existe evidência de melhoria na evolução clínica realizando-se o TLR/INR no local de atendimento do paciente? No hospital?

Orientação. *Recomenda-se que o uso do TLR/INR seja considerado uma alternativa segura e eficaz aos testes de laboratório no monitoramento da hemostasia.*

Força/consenso da recomendação: B

Qualidade das evidências: I e II (pelo menos um ensaio clínico randomizado, pequenos estudos randomizados e controlados, ensaios clínicos controlados não randomizados e séries múltiplas sem intervenção).

Orientação. *Recomenda-se, fortemente, que as faixas críticas, os padrões de fluxo de trabalho e a análise de custo sejam avaliados e, se necessário, alterados durante a execução do teste TLR/INR no ponto de atendimento, para garantir a otimização de protocolos de tratamento do paciente.*

Força/consenso da recomendação: A

Qualidade das evidências: II (pequenos ensaios clínicos randomizados e não randomizados controlados).

Há evidência de melhoria da evolução clínica realizando-se testes TLR/INR no local de atendimento do paciente? No ambulatório de anticoagulação?

Orientação. *Recomenda-se que o uso do TLR/INR no local de atendimento seja considerado uma alternativa segura e eficaz aos testes laboratoriais convencionais para monitoramento e gestão da anticoagulação oral.*

Força/consenso da recomendação: B

Qualidade das evidências: II e III (ensaios clínicos controlados sem randomização, ou caso-controle, estudos analíticos e opiniões de autoridades respeitadas).

Existe evidência de melhoria da evolução clínica realizando-se testes TRL/INR? Para serviços especializados no controle da anticoagulação oral ou autocontrole do paciente?

Orientação. *Recomenda-se o uso da técnica do TLR para a realização de testes INR/TP por indivíduos devidamente treinados e capacitados, como um método seguro e eficaz para o monitoramento da anticoagulação oral.*

Força/consenso da recomendação: B

Qualidade das evidências: I, II e III (pelo menos um ensaio clínico controlado randomizado, pequenos estudos randomizados e controlados, ensaios clínicos controlados não randomizados e as opiniões de autoridades respeitadas).

TRL/TTPa

Os dados da literatura sobre o TLR e TTPa, excluindo as simples análises de correlação com o teste laboratorial convencional, analisam três pontos fundamentais: avaliações especificamente projetadas para medir tempo de resposta ou TAT, avaliação da precisão diagnóstica por meio do exame de quantificação do antifator Xa como o padrão de referência e estudos dos resultados.

Na análise do TAT, todos os estudos demonstraram ser significativamente menores utilizando o TLR, comparado com o teste convencional. Os dados de literatura sugerem que essa significativa redução no TAT pode levar à melhor atenção ao paciente, mas não influencia diretamente na questão de evolução dos pacientes.

A avaliação de precisão diagnóstica analisou o uso do teste de acordo com a indicação clínica em solicitar o exame e comparou com os resultados utilizando metodologia convencional e com as dosagens pelo método cromogênico da atividade do antifator Xa; além disso, avaliou a decisão terapêutica com base no resultado do exame.

Os autores concluíram que o TLR/TTPa deve ser integrado à conduta clínica do paciente nos casos em que a redução do TAT tenha impacto clínico positivo. Houve a oportunidade de validar alguns equipamentos que, na prática, mostraram-se muito eficientes com relação ao TAT e nas coletas pediátricas, por necessitar de um volume mínimo para a análise. Na validação com testes convencionais, houve variabilidade dos resultados, necessitando de rigorosa padronização interna, de acordo com as necessidades locais.

Em resumo, sugerem-se as seguintes orientações:

Existe evidência de melhoria da evolução clínica utilizando-se o TLR/ TTPa?

Orientação. *Recomenda-se que o uso do TRL/TTPa seja considerado uma alternativa segura e eficaz para os testes de TTPa em laboratório para anticoagulação e monitoramento da hemostasia.*

Força/consenso da recomendação: B

Qualidade das evidências: I e II (pelo menos um ensaio clínico randomizado, pequenos estudos randomizados e controlados, ensaios clínicos controlados não randomizados e séries múltiplas sem intervenção).

Orientação. *Recomenda-se, fortemente, que os valores terapêuticos, os padrões de fluxo de trabalho e a análise de custo sejam avaliados e, se necessário, alterados durante a implementação do teste TRL/TTPa, de modo a garantir a otimização de protocolos de tratamento do paciente.*

Força/consenso da recomendação: A

Qualidade das evidências: II (pequenos ensaios clínicos randomizados e não randomizados controlados).

TLR/TCA

A monitoração do efeito anticoagulante da heparina é essencial antes, durante e após a circulação extracorpórea (CEC). O teste mais usado para monitorar a anticoagulação produzida pela heparina é o de tempo de coagulação ativada (TCA). O teste consiste em determinar o tempo necessário para coagular uma amostra de sangue, na presença de um agente acelerador ou ativador da coagulação, como o celite. Em circunstâncias especiais, o celite pode ser substituído por um outro ativador, como o caolim.

O TCA pelo celite (óxido de silício ou *diatomaceous earth*) pode ser realizado manualmente ou por aparelhos que automatizam o teste e melhoram a sua reprodutibilidade. Uma amostra de 2 mL de sangue é recolhida em um tubo de vidro siliconizado, contendo 12 mg de celite; o tubo é levemente agitado para homogeneizar a mistura. O tempo decorrido até o primeiro indício da formação de coágulo é o TCA. No teste automatizado, um mecanismo detecta a formação do coágulo e interrompe a contagem do tempo. Alguns aparelhos realizam um par de testes simultâneos, com o objetivo de aumentar a confiabilidade e a segurança do método.

O TCA normal varia entre 80 e 120 segundos, e a heparina o prolonga.

Independentemente da presença da heparina, o TCA pode ser prolongado por hipotermia, trombocitopenia e alguns agentes antifibrinolíticos. A hipoter-

mia pode prolongar muito acentuadamente o TCA; o preaquecimento dos tubos utilizados para a determinação do TCA confere maior precisão aos resultados.

A titulação da heparina circulante pode ser usada em circunstâncias especiais ou em associação com o TCA. A monitoração da heparinização, nesses casos, é feita pela determinação da concentração de heparina no sangue, não pelo prolongamento do tempo de coagulação. Há evidências de que uma concentração de heparina superior a 2 UI/mL, em geral, está associada a um efeito anticoagulante adequado para a CEC, correspondendo a um TCA superior a 400 segundos. O método ainda é pouco utilizado na CEC. A combinação dos dois métodos (TCA e titulação da heparina) pode conferir mais precisão à monitoração do uso da heparina durante a perfusão.

Um protocolo mínimo de monitoração da anticoagulação na CEC neonatal deve incluir a seguinte sequência para a coleta das amostras e verificação do TCA:

- **antes da administração da heparina:** essa amostra fornece o valor basal ou de controle do TCA do paciente;
- **3 a 5 minutos após a administração da heparina:** essa amostra indica a resposta do paciente à dose de heparina administrada;
- **a cada 30 minutos de perfusão:** essas amostras indicam a adequação da heparinização sistêmica;
- **ao final da perfusão:** essa amostra ajuda a calcular a dose da protamina;
- **após a administração da protamina:** essa amostra indica o grau de neutralização da heparina.

Em resumo, sugerem-se as seguintes orientações:

Existe evidência de melhoria na evolução clínica com uso de testes TCA? Existe evidência do número ideal de teste que deva ser realizado para o monitoramento da hemostasia? Na cirurgia cardiovascular? Em outras aplicações (p.ex., cirurgia vascular, terapia com heparina intravenosa, diálise, neurorradiologia, etc.)?

Orientação. *Recomendam-se, fortemente, a monitoração da anticoagulação com heparina e sua neutralização com protamina, por meio do exame de TCA, na sala de cirurgia cardíaca.*

Não há evidência suficiente para recomendar o número de vezes que deva ser realizado o TCA no monitoramento da administração de heparina durante a cirurgia cardiovascular (estudos clínicos com evidências conflitantes).

Não há evidência suficiente para recomendar a monitoração do TCA em outras aplicações que a cirurgia cardiovascular, cardiologia intervencionista ou procedimentos com oxigenação extracorpórea.

Força/consenso da recomendação: A

Qualidade das evidências: I e II (pelo menos um ensaio clínico randomizado, pequenos estudos randomizados e controlados, não randomizados ensaios clínicos controlados e opiniões de autoridades respeitadas baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas).

BIBLIOGRAFIA

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):204S-33.
2. Boldt J, Walz G, Triem J, Suttner S, Kumle B. Point-of-care (POC) measurement of coagulation after cardiac surgery. Intensive Care Med. 1998;24:1187-93.
3. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. Circulation. 2001;103:961-6.
4. Choudry R, Scheitel SM, Stroebel RJ, Santrach PJ, Dupras DM, Tangalos EG. Patient satisfaction with point-of-care international normalized ratio testing and counseling in a community internal medicine practice. Managed Care Interface. 2004;17:44-6.
5. Colman RW. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 4 ed. Philadelphia: WW Lippincott, 2001. p.783-1529.
6. Dacie, Lewis. Practical haematology. 9 ed. Oxford: Churchill Livingstone; 2001. p.339-413.
7. Despotis GJ, Santoro SA, Spintznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, et al. Prospective evaluation and clinical utility of onsite monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107:271-9.
8. Enterprise Analysis Corporation. US Hospital Point-of-Care Study. Stamford, CT: Enterprise Analysis Corporation, 2001.
9. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC. The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;85:174-85.
10. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):961-5.
11. Handin RI, Luz SE, Stossel TP. Blood principles and practice of hematology. 2.ed. Philadelphia: WW Lippincott, 2003. p.1103-30, 1249-327.

12. Jacobson AK. The North American experience with patient selftesting of the INR. Semin Vasc Med. 2003;3:295-302.
13. Loscalzo J, Schafer AI. Thrombosis and hemorrhage. 3.ed. Philadelphia: WW Lippincott, 2003. p.315-915.
14. Marzinotto V, Monagle P, Chan A, Adams M, Massicotte P, Leaker M, et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. Pediatr Cardiol. 2000;21:347-52.
15. Nath FC, Muller DW, Rosenschein U, Ellis SG, Topol EJ. Heparin monitoring during coronary intervention: activated clotting time versus activated partial thromboplastin time. Can J Cardiol. 1993;9:797-801.
16. Nichols JH, Kickler TS, Dyer KL, Humbertson SK, Cooper PC, Maughan WL, et al. Clinical outcomes of point-of-care testing in the interventional radiology and invasive cardiology setting. Clin Chem. 2000;46:543-50.
17. Nichols JH. Evidence-based practice for point-of-care testing. The American Association for Clinical Chemistry and The National Academy of Clinical Biochemistry, 2006. p.37-45.
18. Pierce MT, Crain L, Smith J, Mehta V. Point-of-care versus laboratory measurement of the international normalized ratio. Am J Health Syst Pharm. 2000;57:2271-4.
19. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. PREVENT Investigators. Long-term, low-dose warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2003;348:1425-34.
20. Shiach CR, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. Br J Haematol. 2002;119:370-5.
21. Simko RJ, Tsung FF, Stanek EJ. Activated clotting time versus activated partial thromboplastin time for therapeutic monitoring of heparin. Ann Pharmacother. 1995;29:1015-21.
22. Sportif Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA. 2005;293:690-8.
23. Stenbjerg S, Berg E, Albrechtsen OK. Heparin levels and activated clotting time (ACT) during open heart surgery. Scand J Haematol. 1981;26:281-4.
24. Sunderji R, Fung A, Gin K, Shalansky K, Carter C. Patient selfmanagement of oral anticoagulation: a review. Can J Cardiol. 2003;19:931-5.
25. Yang DT, Robetorye RS, Rodgers GM. Home prothrombin time monitoring: a literature analysis. Am J Hematol. 2004;77:177-86.

8.5 Microbiologia

8.5.1. Doenças infecciosas bacterianas

INTRODUÇÃO

A JUSTIFICATIVA MAIS comum para a utilização de testes laboratoriais remotos (TLR) em doenças infecciosas é a diminuição do tempo de liberação de resultado, pois não há necessidade de transporte de amostra ao laboratório e, às vezes, a cultura para isolamento do agente infeccioso é demorada e dispensável.

Há dois pontos de vista no impacto sobre as tecnologias de TLR na gestão de doenças infecciosas. A primeira é que o médico torna-se capaz de proporcionar uma terapia mais adequada em menor tempo, e a segunda é a possibilidade de realização de testes em cenários distantes do laboratório, isto é, ao lado do paciente ou próximo a ele.

Os resultados do laboratório têm papel crucial nas decisões médicas no manuseio do paciente, e com os TLR não deve ser diferente: eles devem proporcionar qualidade e segurança ao paciente. O custo do TLR é maior que o teste realizado no laboratório central, por isso, na sua implantação em qualquer hospital, ele deve ser criteriosamente avaliado com relação aos benefícios em relação ao teste rotineiro. Portanto, devem ser avaliadas na escolha do teste as características de desempenho e facilidades de execução, a população que será assistida e se há necessidade de testes suplementares.

Kumar et al., em um estudo observacional em 2.154 pacientes com choque séptico, identificaram o quão importante é começar a terapia com antibiótico específico para o patógeno tão cedo quanto possível, e concluíram que, entre os pacientes tratados dentro dos primeiros 60 minutos, a partir do início dos sintomas de choque, a taxa de sobrevivência foi 79,9%, e de 50% quando a terapia foi introduzida depois de 6 horas após o início do choque. A mortalidade

aumentou em sete vezes para cada hora de atraso, por isso é fundamental a introdução precoce da antibioticoterapia adequada no tratamento das doenças infecciosas.

Os testes remotos, que geralmente dão resultados com tempo inferior a 30 minutos, proporcionam ao médico a possibilidade de introdução do tratamento precoce mais específico para o patógeno em questão. O princípio básico da maioria dos sistemas é o teste imunocromatográfico de um antígeno microbiano específico.

Neste capítulo, serão abordados os testes rápidos disponíveis para detecção de alguns patógenos, com exceção daqueles detectados por métodos moleculares, que serão apresentados em outro capítulo desta publicação. Ao final do texto, é apresentada uma tabela mostrando a finalidade e o desempenho desses testes (Tabela 1).

A detecção de antígenos de estreptococos direto da amostra clínica está disponível para os *Streptococcus* do grupo A (GAS) e *S. pneumoniae*.

Os primeiros testes rápidos utilizados para a detecção de GAS tinham como metodologia a aglutinação em látex e apresentavam sensibilidade muito baixa de 70%. Atualmente, utilizam o método imunocromatográfico cuja sensibilidade e especificidade aumentaram.

DETECÇÃO DO ANTÍGENO DO ESTREPTOCOCO DO GRUPO A (GAS)

Os *Streptococcus* do grupo A estão associados a quadros diversos, relacionados a agressividade (faringoamigdalite), toxicidade (escarlatina e síndrome do choque tóxico) e hipersensibilidade do patógeno (febre reumática e glomerulonefrite difusa aguda – GNDA).

O teste rápido para o diagnóstico de faringites pelo GAS, em geral, fornece resultados clinicamente úteis, que justificam seus custos financeiros. Quanto à sensibilidade, o desempenho do teste é variável de 70 a 97%, dependendo da metodologia utilizada e do quadro clínico do paciente.

Os estreptococos são sensíveis a penicilina ou a drogas similares, por isso a antibioticoterapia pode ser iniciada imediatamente quando o teste é positivo, sendo, nesses casos, a cultura de orofaringe dispensável. Mas são necessárias precauções quando o teste rápido é negativo, por vários motivos. Diretrizes da prática pediátrica e a Food and Drug Administration (FDA) recomendam que, se o teste for negativo, a cultura de secreção de orofaringe deve ser realizada, pois ela é considerada o padrão de referência para detecção do GAS.

A situação em adultos é mais complexa. Enquanto 15 a 30% das faringites das crianças decorrem de GAS, a porcentagem em adultos é menor: 5 a 10%. Isso tem sido apresentado como justificativa para a não realização de testes para confirmação em adultos com um teste rápido negativo. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) preconiza o teste para pacientes com dois ou mais critérios para faringite estreptocócica e antibioticoterapia específica quando o resultado for positivo.

O algoritmo preconizado pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento das faringites está esquematizado na Figura 1.

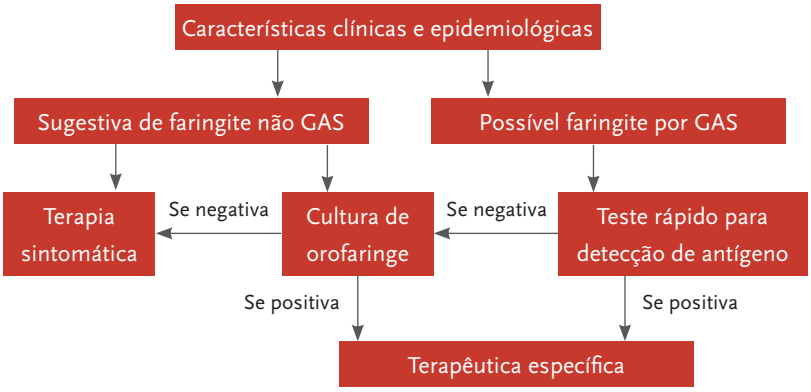


FIGURA 1 Diretrizes para o diagnóstico e tratamento das faringites.
GAS: Estreptococo do grupo A.

Testes rápidos não confirmados por cultura podem ser decorrentes da presença de:

a) *Streptococcus milleri* (microrganismo da microbiota normal da orofaringe) com expressão do carboidrato do grupo A;
b) *Streptococcus* do grupo A dependentes de piridoxina para seu crescimento; nesse caso, o teste é um positivo verdadeiro não confirmado pela cultura;
c) formas não hemolíticas de *Streptococcus* do grupo A; nessa situação, também trata-se de positivo verdadeiro.

Cultura para *Streptococcus* do grupo A positiva com teste rápido negativo pode estar associada a pequena quantidade de *Streptococcus* do grupo A na orofaringe, não detectado pelo teste rápido.

A maior parte da literatura indica a realização de cultura para pacientes com dados clínicos sugestivos de infecção estreptocócica na orofaringe e com testes rápidos negativos.

Destaca-se, por outro lado, o fato de que 5 a 21% crianças entre 3 e 15 anos de idade são portadoras de GAS e nem os testes rápidos nem a cultura podem fazer o diferencial entre colonizados e doentes.

DETECÇÃO DO ANTÍGENO DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

O *S. pneumoniae* é o agente infeccioso mais prevalente nas pneumonias bacterianas da comunidade, com a prevalência de 37%. O rendimento das investigações microbiológicas é limitado por vários motivos: dificuldade na obtenção de um escarro de boa qualidade e baixa sensibilidade da cultura das secreções respiratórias e sangue e grande dificuldade na interpretação do resultado da cultura de secreções.

O maior benefício do teste de detecção de antígeno urinário é a facilidade do processo do exame aliada à rapidez do resultado. Ele é um teste de membrana imunocromatográfico para detecção qualitativa do antígeno polissacarídio-C da maioria dos sorotipos de pneumococo. O teste é realizado na amostra de urina e depende da severidade da doença, apresentando sensibilidade razoável, 40 a 80%, e boa especificidade de 90 a 94%. Seu uso em crianças é contraindicado pelas altas taxas de colonização nesse grupo, que podem chegar a 20%, o que pode gerar um resultado falso-positivo.

A detecção de antígeno urinário é um ensaio aceitável para obtenção de um resultado rápido, mas deve ser complementar ao método considerado padrão de referência, que é a cultura de escarro e sangue.

DETECÇÃO DE ANTÍGENO DA *LEGIONELLA PNEUMOPHILA* SOROGRUPO 1

A *Legionella* spp é um importante patógeno em pneumonias comunitárias e principalmente nas nosocomiais. Apresenta taxa de prevalência de 0,5 a 6% e é mais grave em pacientes imunocomprometidos. A *Legionella pneumophila serogroup* 1 é o sorotipo por 60 a 70% dessas infecções. O método de cultura convencional indica a necessidade de um meio específico (BCYE-Bufferd Charcoal Yeast Extract) e o período de incubação da placa de 4 a 7 dias.

A detecção do antígeno urinário da *Legionella* é um método rápido e fornece um diagnóstico precoce da infecção. Como a infecção pode evoluir rapidamente para um quadro fatal, a detecção precoce do agente infeccioso é fundamental. Ele é um teste de membrana imunocromatográfico para detecção qualitativa do antígeno da *Legionella pneumophila serogroup* 1 e apresenta sensibilidade próxima a 94% e especificidade de 99 a 100%, enquanto a cultura, além de utilizar meios específicos e um tempo mínimo de 7 dias, tem especificidade de 10 a 80%. A desvantagem do teste é a não detecção de outras espécies de *Legionella*.

DETECÇÃO DE ANTÍGENO E TOXINA DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Este microrganismo é um bacilo Gram-positivo anaeróbio, esporulado, descrito em 1935, inicialmente denominado como *Bacillus difficilis*, em decorrência da dificuldade de cultivo *in vitro*. Posteriormente, foi mais bem caracterizado e descrito um antígeno com o nome de glutamato desidrogenase (GDH), que é produzido em altos níveis em cepas toxigênicas ou não.

Clostridium difficile é o agente etiológico da colite associada ao uso de antimicrobianos.

A colonização do trato intestinal ocorre por meio da via fecal-oral e pode ser facilitada por alteração da microbiota intestinal decorrente do uso de antibioticoterapia. Os antimicrobianos mais comumente implicados na diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD) incluem clindamicina, penicilinas, cefalosporinas e fluorquinolonas.

No decorrer dos anos, tem-se observado aumento da frequência e da severidade da doença, com muitos surtos no mundo associados a cepas virulentas, como a NAP1/BI/O27. Essas cepas possuem uma deleção parcial no gene tcdC, que age na regulação da produção de toxina com consequente aumento de toxinas A e B.

De forma geral, como fatores de risco para doença, destacam-se, além do uso de antimicrobianos, idade avançada, hospitalização, doença de base grave, diminuição da acidez gástrica, alimentação enteral, cirurgia gastrointestinal e obesidade.

Além de infecções relacionadas à assistência a saúde, pode ser identificado em infecções comunitárias, e as manifestações variam desde um quadro assintomático, colonização, diarreia autolimitada até megacolon tóxico e colite fulminante.

O *C. difficile* produz toxinas que se ligam a receptores no epitélio intestinal, causando processo inflamatório. Podem ser identificadas a toxina A (enterotoxina) e a toxina B (citotoxina), sendo a toxina B de cem a mil vezes mais

potente que a toxina A. Alguns isolados produzem também a toxina binária. O microrganismo não é invasivo, e cepas não toxigênicas não causam doença.

Os métodos rápidos incluem a detecção de antígeno (GDH) e toxinas A e B; possuem vantagens e desvantagens quando comparados a outros métodos disponíveis, como culturas de células, toxigênica, com meios cromogênicos e molecular.

O GDH, em virtude da alta sensibilidade (93 a 100%) e do valor preditivo negativo, pode ser utilizado como teste de triagem, principalmente quando não se dispõe de método molecular, para afastar doença, mas nunca como teste isolado, uma vez que não distingue cepas toxigênicas e pode ter reação cruzada com *Clostridium sordellii.* Resultados positivos devem, então, ser confirmados com testes de enzima imunoensaio (EIA) ou moleculares para a detecção de toxina.

Outras vantagens do GDH estão relacionadas ao baixo custo relativo do teste, bem como a necessidade de pouco tempo de mão de obra.

Os testes rápidos de EIA para detecção de toxinas têm como princípio a reação de anticorpos monoclonais ou policlonais antitoxina do *C. difficile*. A sensibilidade e a especificidade variam amplamente, mas, no geral, a tendência à baixa sensibilidade contraindica o uso desse teste de forma isolada.

Independentemente do método utilizado, algumas recomendações são essenciais para a solicitação do exame:

- somente realizar o teste para pacientes com episódios acima de três vezes de fezes não formadas em um período de 24 horas;
- pacientes assintomáticos não devem ser testados;
- a repetição do teste em período inferior a 7 dias, salvo em situação de surto, não é recomendável;
- em crianças, principalmente menores de 2 anos de idade, a taxa de colonização é alta, portanto, os testes devem ser interpretados com maior cautela;
- os testes não devem ser utilizados para a monitoração de cura.

Outros testes rápidos vão surgindo no mercado, como o teste para detecção de anticorpos de *Treponema pallidum* (TP), que é uma espiroqueta não cultivável causadora da Lues (sífilis) e é uma doença com manifestações diversas, dependendo da fase de diagnóstico.

Os métodos convencionais baseiam-se na detecção de anticorpos em testes treponêmicos e não treponêmicos.

Por meio de um método imunocromatográfico rápido, é possível detectar anticorpos do tipo IgG, IgM e IgA do *Treponema pallidum* em sangue total, soro e plasma humano.

TABELA 1 Avaliação do desempenho e recomendações sobre testes rápidos

Patógeno	Amostra clínica	Recomendação	S (%)	E (%)	Referências
Streptococcus do grupo A (GAS)	*Swab* de orofaringe	O teste rápido para a detecção do GAS está estabelecido como componente na rotina diagnóstica. O uso adequado reduz o uso desnecessário de antibióticos	> 85	> 95	4-8
Streptococcus pneumoniae (pneumococo)	Urina (liquor)	O teste rápido para detecção de antígeno urinário do pneumococo é utilizado para o diagnóstico de pneumonias, mas um resultado negativo não exclui a infecção As culturas de escarro, lavado broncoalveolar ou sangue continuam sendo o padrão de referência	Urina 70 a 86 Liquor 97	Urina 90 a 94 Liquor 99	9
Legionella	Urina	O teste é útil em casos de pneumonias cuja etiologia não foi esclarecida	94	99 a 100	10-12
Clostridium difficile GDH	Fezes	Para diagnóstico de CDAD. Não pode ser utilizado como teste isolado. Bem indicado para afastar doença quando o método molecular não está disponível. Em razão da baixa especificidade, não pode ser utilizado como método isolado	93 a 100	76 a 93	13
Clostridium difficile toxina	Fezes	Para diagnóstico de CDAD. Em razão da baixa sensibilidade, não pode ser utilizado como método isolado	43 a 74	84 a 99	13

S: sensibilidade; E: especificidade; GDH: glutamato desidrogenase; CDAD: diarreia associada a *clostridium difficile*.

CONCLUSÕES

Em geral, os métodos rápidos utilizados em microbiologia apresentam muitas vantagens, mas precisam ser criteriosamente introduzidos na rotina clínica. O seu uso adequado requer precisão da indicação médica, medidas para a garantia da qualidade e da segurança do teste, que devem ser estabelecidas no local de execução do teste, e interpretação cuidadosa do resultado, correlacionando os dados com a apresentação clínica do paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Approach to diagnosis of acute infectious pharyngitis in children and adolescents. Up to Date. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-acute--infectious-pharyngitis-in-children-and-adolescents?source=preview&search=%2Fcontents%2Fsearch&anchor=H27#H27>. (Acesso em: 28 abr 2015.)
2. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Pratice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Cin Infect Dis. 2000;31:347-82.
3. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 2002;35(2):113-25.
4. Burnham CAD, Carroll KC. Diagnosis of Clostridium difficile infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. Clin Microbiol Rev. 2013;26(3).
5. Center for Disease Control and Prevention. Acute pharyngitis in adults, 2012.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). Quality management: approaches to reducing errors at the point of care; approved guidelines. POCT07-A, 2010.
7. Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. Up to Date. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired--pneumonia-in-adults?source=preview&search=%2Fcontents%2Fsearch&anchor=H24#H24>. (Acesso em: 28 abr 2015.)
8. Ezike EN, Rongkavilit C, Fairfax MR, Thomas RL, Asmar BI. Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(5):486.
9. Harrison T, Uldum S, Alexiou-Daniel S, Bangsborg J, Bernander S, Drasar V, et al. A multicenter evaluation of the bioteste Legionella urinary antigen EIA. Clin Microbiol Infect. 1998;4:359-65.
10. Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, Lück PC, Wewalka G, Abraham B, et al. Clinic utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaire's disease. J Cin Microbiol. 2003;41:838.

11. Kumar A, Roberst D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy the critical determinate of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589.
12. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. Good Laboratory Practices for Waived Testing Sites. 2005;11(54)/n.RR-13.
13. Stewart EH, Davis B, Clemans-Taylor BL. Rapid antigen group A Streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. Plos One. 2014;9:E111727.
14. Sordé R, Falcó V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community--acquired pneumonia to guide animicrobial therapy. Arch Intern Med. 2011;171(2):166.
15. US Food and Drug Administration. Use of backup testing for negative rapid group A strep tests, 2009.

8.5.2. Doenças infecciosas virais

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O VÍRUS DA imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que infecta as células do sistema imunológico e pode destruir ou danificar sua função. Com a evolução da doença, o sistema imunológico torna-se mais frágil, deixando o indivíduo mais suscetível a infecções. O estágio mais avançado da infecção pelo HIV é a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). Pode levar de 10 a 15 anos para um indivíduo infectado pelo HIV desenvolver aids; drogas antirretrovirais podem retardar ainda mais o processo.

Testes rápidos para a detecção de anticorpos anti-HIV são aqueles de triagem que produzem resultados parciais. Os equipamentos e os insumos são, em geral, portáteis e de utilização simples e rápida, e os testes podem ser realizados por equipe devidamente treinada e capacitada, em qualquer local próximo ao paciente.

Os testes rápidos apresentam metodologia simples, utilizam antígenos virais fixados em uma fase sólida (membranas de celulose ou náilon, látex, micropartículas ou cartelas plásticas) e são acondicionados em embalagens individualizadas, permitindo a testagem individual das amostras. Portanto, serão descritos apenas os testes cuja realização seja simples e tenha tempo de análise de minutos, não sendo considerados testes rápidos por técnica de biologia molecular para a testagem do HIV.

No mercado diagnóstico, há diversos testes rápidos disponíveis, produzidos por vários fabricantes e que utilizam diferentes princípios técnicos (aglutinação, fase sólida, *chips* de DNA, *microarray*, biossensores, imunoensaios, PCR/RT-PCR).

Utilizam diferentes metodologias (p.ex., eletroquimioluminescência, enzimaimunoensaio, aglutinação, dot-blot, etc.) e antígenos (p.ex., antígenos do HIV-1 e HIV-2; peptídios sintéticos ou antígenos recombinantes; p24, gp41, gp120, gp161 e/ou gp36), podendo ser feitos com base em sangue total, soro ou plasma. O processamento no sangue total viabiliza facilmente o processo, visto que o espécime biológico não necessita de preparo pré-analítico, garantindo o processamento em regiões sem infraestrutura e sem exigência elétrica e hidráulica.

O cenário de infecção recente pelo HIV conduz o laboratório clínico a melhorar as estratégicas de testes analíticos com objetivo de melhorar a qualidade e garantir resultados seguros e executados com rapidez. Atualmente, com a diversidade de cenários, não é possível a utilização de apenas um fluxograma único para cobrir todas as situações que se apresentam para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Dessa forma, casos de infecção recente são mais bem identificados com a utilização de um teste de quarta geração como teste de triagem e um teste por metodologia molecular como teste confirmatório.

As amostras de sangue seco em papel filtro (*dried blood spots* – DBS) oferecem uma alternativa simples e fácil para ensaios sorológicos e testes por métodos moleculares (TM) para HIV. Uma vez feita a análise do teste com DBS padronizado pelo laboratório clínico, o armazenamento e o transporte da amostra devem ser realizados conforme instruções de uso do conjunto diagnóstico. É importante ressaltar que as amostras coletadas em papel filtro devem ser testadas apenas com conjuntos diagnósticos que possuem registros válidos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para utilização nesse tipo de amostra.

Tendo em vista as características gerais dos testes rápidos, eles podem ser indicados como testes de triagem para o diagnóstico da infecção pelo HIV, triagem de doadores em bancos de sangue e de outros tecidos biológicos e também com objetivo de se tomar uma decisão terapêutica em situações de emergência específicas, como acidentes ocupacionais.

A realização de teste anti-HIV do paciente-fonte está condicionada à realização de aconselhamento pré e pós-teste, devendo abordar informações sobre a natureza do teste, o significado dos seus resultados e as implicações para a pessoa testada e para o profissional de saúde envolvido no acidente.

Sugere-se a utilização de testes rápidos para a detecção de anticorpos anti-HIV (testes que produzem resultados em, no máximo, meia hora), quando não há possibilidade de liberação ágil dos resultados dos testes convencionais

anti-HIV (por métodos de EIA/ELISA). Um dos principais objetivos é evitar o início ou a manutenção desnecessária do esquema profilático com drogas antirretrovirais.

Os testes rápidos não são definitivos para o diagnóstico da infecção pelo HIV/aids. O paciente-fonte deve receber o resultado final de sua sorologia após a repetição dos testes de triagem e a realização de testes confirmatórios de testagem anti-HIV do Ministério da Saúde.

Nesses casos, o uso de testes rápidos no paciente-fonte do material biológico ao qual o profissional de saúde foi exposto justifica-se pelo fato de se ter um curto período para iniciar a terapêutica profilática com antirretroviral no acidentado, que reduz o risco de infecção em torno de 80%. Portanto, a terapia antirretroviral deve ser iniciada, preferencialmente, entre 1 e 2 horas após a exposição de risco e mantida por um período de 4 semanas, garantindo o acompanhamento clínico durante o uso da quimioterapia e nos 6 meses consecutivos.

A solicitação de teste do paciente-fonte deve ser realizada com o seu consentimento e a informação sobre a natureza do teste, o significado dos seus resultados e as implicações para o profissional de saúde envolvido no acidente.

O resultado não reagente restringe o início ou a manutenção desnecessária da quimioprofilaxia antirretroviral para o profissional de saúde acidentado. Considera-se que a possibilidade de o paciente-fonte estar em um estágio muito recente da infecção (janela imunológica) é rara. No entanto, a ocorrência de resultados falso-negativos por esse e outros motivos deve ser sempre levada em conta na avaliação de qualquer teste anti-HIV em função dos dados clínicos e epidemiológicos do paciente. Portanto, em casos de alta suspeição, recomenda-se uma investigação laboratorial mais minuciosa.

Sugestões para organização e aplicação de testes laboratoriais remotos (TLR) em campanhas populacionais, conforme sugerido em atividades de prevenção extramuros do Programa Estadual de DST/aids, da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo:

- priorizar a oferta e a realização do HIV para segmentos populacionais mais vulneráveis e moradores de áreas de difícil acesso;
- proporcionar, paralelamente, atividades com trabalhos de prevenção às DST/HIV/aids para populações em situação de maior vulnerabilidade;
- os esclarecimentos sobre o teste devem anteceder a realização dele com intuito de prevenir dúvidas gerais e/ou individuais;

- evitar a exposição das pessoas em ambiente de trabalho, buscando preservar o sigilo e a confidencialidade das informações. A revelação involuntária de um resultado positivo pode, ainda hoje, significar exposição a situações de estigmatização e preconceito;
- estruturar um processo unidirecional no local, considerando a recepção e o acolhimento, a coleta de sangue e o procedimento de testagem, a emissão de laudos e a entrega dos resultados com aconselhamento pós-teste. O laudo só pode ser entregue caso o paciente apresentar documento original com foto;
- adotar medidas para proteção contra exposição de indivíduos durante o atendimento em eventos e situações de testagem em campo. Por exemplo, utilizar música para evitar que se ouça o que é conversado, preservar distância adequada entre os participantes da testagem e utilizar anteparos visuais que garantam a privacidade;
- ofertar a testagem com disponibilização de insumos de prevenção, como material didático educativo e preservativo masculino;
- garantir que a entrega dos resultados seja realizada com aconselhamento individual e que todos pacientes que desejarem tenham acesso ao aconselhamento pré-teste, coletivo ou individual;
- emitir o laudo diagnóstico impresso com a comprovação de identificação da pessoa que está realizando o teste, mediante apresentação de documento com foto. É importante lembrar que todas as pessoas podem realizar o teste e receber o resultado verbalmente, sem necessidade de apresentar documento. A exigência de identificação limita-se à entrega do laudo diagnóstico;
- garantir o encaminhamento adequado dos portadores de HIV a serviços de referência para seu acompanhamento, fazendo uso da abordagem consentida e oferta de aconselhamento continuado. No entanto, deve-se ressaltar que os testes rápidos, que nessa situação estão sendo indicados para decisão pelo uso de uma quimioprofilaxia de emergência no acidentado, não são considerados testes definitivos para o diagnóstico da infecção no paciente-fonte, o qual somente deve receber o resultado final de sua sorologia anti-HIV após a realização de testes anti-HIV (Portaria n. 151/2009).

DENGUE

A dengue é uma doença cuja transmissão ocorre pela picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado com qualquer um dos seus quatro vírus e acomete lactentes, crianças jovens, adultos e idosos. Os sintomas da dengue são parecidos com os

de várias outras doenças infecciosas: febre alta, dor de cabeça, algia profunda nos olhos, no corpo e nas juntas. É necessário realizar um exame laboratorial para confirmar a enfermidade. Outro problema surge porque o resultado positivo de um exame convencional para detectar a dengue demora de 4 a 5 dias após o início dos sintomas. Os sintomas aparecem entre 13 e 14 dias após a picada infecciosa. A dengue hemorrágica (febre, dor abdominal, vômitos, sangramento) é uma complicação potencialmente letal, que compromete principalmente crianças. Diagnóstico clínico precoce e tratamento clínico básico por médicos experientes e enfermeiras proporcionam aumento de sobrevida dos pacientes.

De forma clássica, verifica-se que a dengue primária caracteriza-se pela presença de níveis significativos e crescentes de IgM e de títulos pouco elevados de IgG. A infecção secundária apresenta elevação rápida dos níveis de IgG, acompanhados de elevação de IgM um pouco mais tardia.

O panorama epidemiológico atual da dengue no país caracteriza-se pela ampla distribuição do *Aedes aegypti* em todas as regiões, com uma complexa dinâmica de dispersão e circulação simultânea de três sorotipos virais DENV1, DENV2 e DENV3, já com introdução do sorotipo DENV4. O teste molecular de RT-PCR para reação multiplex foi desenvolvido e destinado à detecção qualitativa e diferenciação *in vitro* dos sorotipos dos vírus DENV 1, 2, 3 e 4 em amostras de soro. Essa opção de teste molecular para diagnóstico de dengue pode ser utilizada como *point-of-care*, visto que o tempo de liberação de resultado é de aproximadamente 60 minutos após a coleta da amostra.

Teste laboratorial remoto para a pesquisa qualitativa conjunta das imunoglobulinas específicas IgG e IgM

- IgM – segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a IgM é detectável a partir do 5º dia de doença em 80% dos pacientes e em 93 a 99% com 6 a 9 dias de evolução. Seu aparecimento pode ser mais tardio na dengue secundária, podendo permanecer positiva por 30 a 90 dias;
- IgG – surge após a primeira semana de doença na dengue primária e permanece positiva por toda a vida. Aumenta rapidamente, com 2 a 3 dias na dengue secundária.

Teste laboratorial remoto para pesquisa da proteína viral NS1

Teste rápido, qualitativo, de detecção precoce – 1 a 3 dias de doença. Pode estar presente até 9 a 10 dias do início dos sintomas, mas sua detecção é mais difícil após a soroconversão. Portanto, a presença do antígeno NS1 é indicativa

de doença aguda e ativa. Os testes disponíveis possuem sensibilidade de 80% quando comparada à técnica de biologia molecular. Por isso, um resultado negativo, diante de um quadro suspeito de dengue, não exclui o diagnóstico.

A sensibilidade diagnóstica dos testes rápidos aumenta quando a pesquisa do NS1 é utilizada em conjunto com a detecção dos anticorpos específicos IgG/IgM.

O teste rápido de dengue utiliza metodologia imunocromatográfica; a detecção é qualitativa e diferencia as imunoglobulinas IgG e IgM nos resultados. Há possibilidade de identificação de qualquer um dos quatro sorotipos do vírus da dengue dependendo do *kit* comercial utilizado.

INFLUENZA

A infecção pelo vírus *influenza* é uma das doenças infecciosas mais corriqueiras. Trata-se de uma doença altamente contagiosa, cuja via de contaminação é por aerossóis, que provoca uma doença febril aguda e resulta em graus variáveis de sintomas sistêmicos, que vão desde a indisposição até a insuficiência respiratória e morte. Os sintomas afetam diretamente a perda de produtividade no trabalho, gerando absenteísmo, mortalidade e agravamento de doenças crônicas.

Os sinais e os sintomas da *influenza* podem coincidir com os de muitas outras infecções virais de vias aéreas superiores (IVAS). Incluindo o vírus adenovírus, enterovírus e paramixovírus, pode, inicialmente, causar doenças semelhantes. Diversas doenças virais, incluindo dengue, podem mimetizar e ou confundir-se clinicamente com uma infecção por *influenza*.

O padrão utilizado como critério de diagnóstico das gripes A e B é uma cultura de vírus de amostras de nasofaringe e/ou amostras de garganta. Entretanto, o processo pode requerer de 3 a 7 dias, muito tempo depois que o paciente deixou a clínica ou emergência e, nessa situação, já ultrapassou o tempo em que a introdução da terapia com medicamentos antivirais pode ser eficaz. Atualmente, há uma oferta de exames laboratoriais com amplificação de ácidos nucleicos em cadeia pela técnica de polimerase de reação (PCR), com tempo de atendimento total (TAT) de 4 horas, dependentes apenas de uma boa logística de entrega do espécime biológico do local da coleta ao laboratório central.

As opções de TLR de diagnóstico da gripe são reações de antígeno-anticorpo, fácil manuseio, em alguns casos com apenas um único reagente e com tempo de liberação de 10 a 30 minutos. Assim, os resultados estão disponíveis

em um período clinicamente curto para a tomada de decisões terapêuticas. Os testes rápidos existentes disponíveis podem detectar e distinguir entre vírus *influenza* A e B e/ou detectar apenas vírus *influenza* A, e o TLR não fornece informação sobre a sensibilidade às drogas antivirais.

A pandemia de gripe H1N1 de 2009 desencadeou grandes esforços para o desenvolvimento de método detecção do vírus respiratórios. Estudos mostraram que os testes de detecção rápida do antígeno apresentaram baixa sensibilidade. Testes moleculares, como PCR em tempo real, tornaram-se os métodos de escolha principalmente no ambiente hospitalar por causa de sua alta sensibilidade e tempo de resposta rápido, em comparação com outros métodos-padrão. Técnicas moleculares, também como o PCR em tempo real, podem ser aplicadas como diagnóstico de infecção por *influenza* A/B e H1N1.

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

O vírus sincicial respiratório (RSV) é um vírus respiratório que infecta os pulmões e as vias respiratórias, podendo inclusive causar otites. Os indivíduos saudáveis recuperam-se da infecção por RSV no prazo de 1 a 2 semanas. No entanto, a infecção pode ser grave em algumas pessoas, como bebês, crianças e adultos mais velhos. O RSV é a causa mais comum de bronquiolite (inflamação das pequenas vias aéreas no pulmão) e pneumonia em crianças com menos de 1 ano de idade, em alguns casos com desdobramento e complicações de asma brônquica. Além disso, o RSV é mais frequentemente reconhecido como importante causa de doenças respiratórias em idosos.

Vários tipos diferentes de testes laboratoriais estão disponíveis para o diagnóstico da infecção pelo RSV. Testes rápidos realizados em amostras respiratórias estão disponíveis comercialmente. A maioria dos laboratórios clínicos, atualmente, utiliza testes de detecção rápida do antígeno. Comparando-se com a cultura, a sensibilidade dos testes de detecção rápida de antígenos varia geralmente de 80 a 90%. Testes de detecção de antígenos e cultura são, geralmente, confiáveis em crianças pequenas, mas menos útil em adolescentes e adultos. Em razão da sua labilidade a variações de temperatura, a sensibilidade do RSV em cultura de células de isolamento com base em secreções respiratórias pode variar entre laboratórios.

Ensaios RT-PCR estão, atualmente, disponíveis comercialmente para RSV. A sensibilidade desses ensaios excede, frequentemente, a sensibilidade do isolamento do vírus e os métodos de detecções de antígenos. O uso de ensaios

RT-PCR altamente sensíveis deve ser considerado, em especial ao testar crianças e adultos, porque pode ter baixa carga viral em seus espécimes respiratórios. Nesses casos, a logística para o laboratório central é determinante para o curto prazo de liberação e a consequente tomada de decisão terapêutica.

Teste molecular pode ser aplicado como *point-of-care* para diagnóstico de RSV e trata-se da detecção por amplificação de detecção do vírus por PCR; o teste é realizado em 60 minutos após o recebimento da amostra no laboratório clínico.

ADENOVÍRUS

Os adenovírus são vírus comuns que podem causar doença em seres humanos, mas a maioria dessas doenças tem baixa gravidade. O adenovírus causa, mais frequentemente, doença respiratória. Os vírus também podem causar febre, doença exantemática, diarreia, olhos avermelhados (conjuntivite) ou infecção da bexiga (cistite).

Qualquer pessoa pode se infectar com o adenovírus. Crianças e pessoas com sistema imunológico enfraquecido ou doença respiratória ou cardíaca existente têm maior risco de adoecer com uma infecção por adenovírus, em razão da comorbidade preexistente. É possível ficar infectado com adenovírus por ter contato próximo de pessoas infectadas ou daqueles que estão doentes. É possível também infectar-se quando se entra em contato com superfícies ou objetos contaminados sobre eles e, em seguida, tocar a boca, o nariz ou os olhos. A higienização de mão é medida preventiva e eficaz.

O teste rápido de adenovírus é um imunocromatográfico que utiliza antígeno e anticorpo e possui um sistema de detecção que utiliza de anticorpos monoclonais de simples execução e rápido processo de liberação.

ROTAVÍRUS

O rotavírus provoca dor abdominal, náusea, diarreia com fezes liquefeitas e febre. Em recém-nascidos e crianças pequenas, pode levar à desidratação (perda de fluidos corporais). O rotavírus é a principal causa de diarreia grave em lactentes e crianças jovens em todo o mundo, com impacto financeiro decorrente da necessidade de internação por distúrbio hidreletrolítico e desidratação. É responsável por mais de meio milhão de mortes a cada ano em crianças menores de 5 anos de idade em todo o mundo. Tem uma variação das formas leves até as graves.

O teste rápido imunocromatográfico possui um sistema de detecção de altas sensibilidade e especificidade em razão do uso de anticorpos monoclonais. O TLR pode ser encontrado de modo isolado com antígenos do rotavírus ou associado ao antígeno adenovírus no mesmo teste.

MONONUCLEOSE

O vírus Epstein-Barr (EBV), membro da família herpes-vírus, é um dos vírus humanos mais comuns. É distribuído globalmente, e a maioria das pessoas é infectada com EBV em algum momento durante suas vidas. Nos Estados Unidos, 95% dos adultos entre 35 e 40 anos de idade já foram infectados. Crianças tornam-se suscetíveis a EBV assim que a proteção de anticorpos maternos (presente no nascimento) desaparece. E essas infecções, geralmente, não causam sintomas ou são indistinguíveis das outras suaves doenças breves de infância. Quando a infecção com EBV ocorre durante a adolescência ou a idade adulta, ela provoca mononucleose infecciosa com sintomatologia clínica em, aproximadamente, 40% dos casos.

O teste rápido para a detecção qualitativa visual de anticorpos heterófilos específicos para mononucleose infecciosa pode ser utilizado em soro, plasma e sangue total humano. O TLR foi desenvolvido para detectar mononucleose infecciosa por meio da interpretação visual da coloração desenvolvida no dispositivo de teste, que é um imunoensaio tipo sanduíche conjugado com fase sólida. O dispositivo de teste contém uma membrana pré-coberta com antígenos heterófilos na região da banda-teste e anticorpos anticobaia (ou cabra) na região da banda-controle. Os anticorpos conjugados IgM anti-humano são colocados no final da membrana. Uma mistura de conjugado junto com a amostra e o tampão revelador migrará ao longo da membrana cromatográfica pela ação capilar. Quando anticorpos heterófilos da mononucleose infecciosa estiverem presentes na amostra de pacientes, a mistura migrará para a região da banda-teste e formará uma linha visível do complexo anticorpo com o antígeno heterófilo. Quando anticorpos heterófilos da monoclucleose infecciosa estiverem ausentes na amostra, nenhuma banda colorida visível formará na região da linha teste. A presença de uma banda colorida na região da linha-teste indica um resultado reagente. Uma banda colorida sempre aparecerá na região controle. Essa banda controle serve como um procedimento indicador do desempenho adequado do teste. O resultado negativo não afasta o diagnóstico em pacientes pediátricos, de modo que se recomenda a confirmação com testes específicos contra antígenos virais.

A metodologia molecular por ser aplicada para o diagnóstico quantitativo com a amplificação e a detecção por PCR em tempo real. A detecção quantitativa *in vitro* de DNA de EBV é realizada em amostras de sangue total.

HEPATITE

A hepatite é uma inflamação do fígado, geralmente causada por vírus, bactérias, protozoários ou drogas terapêuticas diversas. Há cinco principais vírus da hepatite, classificados como tipos A, B, C, D e E. Os cinco tipos são hepatrópicos com afinidade específica para o fígado e, portanto, causam maior preocupação em razão da carga de doença e morte. Em particular, os tipos B e C levam a doenças crônicas para milhões de pessoas e, juntos, constituem a causa mais comum de cirrose hepática e câncer hepático.

Hepatites A e E estão relacionadas com ingestão de alimentos ou água contaminados. Hepatites B, C e D ocorrem como resultado do contato com fluidos corporais biológicos infectados. Modos comuns de transmissão para esses vírus incluem a transfusão de sangue contaminado ou produtos derivados de sangue, procedimentos médicos invasivos que utilizam equipamentos contaminados (instrumental cirúrgico contaminado), materno-fetal no momento do nascimento e também pelo contato sexual.

O TLR de HCV é um teste para detecção qualitativa de Ac IgG para o vírus da hepatite C (HCV) em soro, plasma ou sangue total; é um teste ensaio imunoenzimático indireto em fase sólida com sensibilidade aproximada de 98%.

O TLR para hepatite B é um teste para determinação qualitativa da presença de HBsAg em soro ou sangue total, que utiliza uma combinação de anticorpos monoclonais e policlonais para detecção seletiva de níveis elevados de HBsAg. Os antígenos de superfície HBsAg presentes na amostra ligam-se no conjugado gamaglobulina corante, formando um complexo antígeno-anticorpo. O complexo formado migra pela área absorvente da placa-teste, indo se ligar aos anticorpos anti-HBsAg na área da reação positiva, determinando o surgimento de uma banda colorida. Na ausência dos antígenos de superfície HbsAg, não haverá o aparecimento da banda colorida na área testada. Os controles de qualidade precisam estar validados para liberação do ensaio processado.

Para o controle da qualidade, é preciso ler, cuidadosamente, as instruções de uso antes de realizar o teste; não congelar a placa-teste, pois isso causará deterioração irreversível; não substituir componentes desse *kit* com o de outros fabricantes, nem usar componentes de lotes e códigos diferentes; quando

realizado o teste, a formação da banda controle na placa teste indica o perfeito desempenho do produto e do procedimento; verificar a data de validade que deve corresponder ao último dia do mês assinalado na etiqueta do envelope da placa-teste e da caixa do *kit*; evitar expor o *kit* a temperaturas elevadas, bem como diretamente ao sol; deixar os reagentes adquirirem a temperatura ambiente antes de iniciar os testes; não usar componentes do *kit* após a data de validade; utilizar as boas práticas de laboratório (BPL) para conservação, manuseio e descarte dos materiais.

Sugestões para garantia de sucesso na prevenção e no tratamento da doença, segundo o Programa Estadual de DST/aids, da Coordenadoria de Controle de Doenças, fornecidas pela Secretaria de Estado da Saúde:

- priorizar a oferta e a realização do TLR para hepatites C e B para segmentos populacionais mais vulneráveis e moradores de áreas de difícil acesso;
- proporcionar, paralelamente, atividades com trabalhos de prevenção às DST/hepatites B/C para populações em situação de maior vulnerabilidade;
- a testagem anti-HCV e AgHBS deve ser precedida de esclarecimentos e sensibilização sobre a importância da realização do teste como meio de prevenção para reduzir a vulnerabilidade individual aos vírus;
- evitar a exposição das pessoas em ambiente de trabalho, buscando preservar o sigilo e a confidencialidade das informações, porque a revelação involuntária de um resultado positivo pode, ainda hoje, significar exposição a situações de estigmatização e discriminação;
- organizar o fluxo de trabalho no local, considerando a recepção e o acolhimento, a coleta de sangue e o procedimento de testagem, a emissão de laudos e a entrega dos resultados com aconselhamento pós-teste. O laudo só pode ser entregue diante da apresentação de documento original com foto do paciente;
- adotar medidas para proteger os indivíduos de exposição durante o atendimento em eventos e situações de testagem em campo; por exemplo, utilizar música de fundo para evitar que se ouça o que é conversado, preservar distância adequada entre os participantes da testagem e utilizar anteparos visuais que garantam a privacidade;
- planejar o número máximo de TLR possíveis de serem realizados, considerando o número de colaboradores, a carga horária do evento, o número esperado de indivíduos e o espaço disponível, se possível, com fluxo unidirecional;
- acompanhar a oferta de testagem com disponibilização de insumos de prevenção, como material didático educativo e preservativos masculinos;

- garantir que a entrega dos resultados seja realizada com aconselhamento individual e que todos que desejarem tenham acesso a aconselhamento pré-teste, coletivo ou individual;
- limitar a emissão de laudo diagnóstico impresso à comprovação de identificação da pessoa que está realizando o teste, mediante apresentação de documento com foto. É importante lembrar que todas as pessoas podem realizar o teste e receber o resultado verbalmente, sem necessidade de apresentar documento. A exigência de identificação limita-se à entrega do laudo diagnóstico;
- garantir o encaminhamento adequado dos portadores de hepatite aos serviços de referência para seu acompanhamento, fazendo uso da abordagem consentida e oferta de aconselhamento continuado.

Testes laboratoriais por ensaio molecular são utilizados para detectar a presença do ácido nucleico do vírus (DNA para o vírus da hepatite B e RNA para os demais vírus da hepatite). Os testes podem ser qualitativos e quantitativos, que quantificam a carga viral presente na amostra ou de genotipagem que indicam o genótipo do vírus. Para a realização dos testes de biologia molecular, existem várias técnicas: PCR, hibridização, *branched*-DNA (b-DNA), sequenciamento e *transcription-mediated amplification* (TMA). A definição da técnica a ser utilizada depende da informação clínica que se quer obter – presença ou ausência do vírus, replicação viral, genótipo do vírus, pesquisa de mutações no genoma viral, etc.

A utilização de testes moleculares é útil para a confirmação diagnóstica e o monitoramento da doença.

USO DE TESTES RÁPIDOS EM SITUAÇÕES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Nessa situação, o uso de testes rápidos no paciente-fonte do material biológico ao qual o profissional de saúde foi exposto justifica-se pelo fato de se ter um curto período para se iniciar a terapêutica profilática com imunoglobulina. Nesses casos, a terapia com imunoglobulina deve ser iniciada, preferencialmente, entre 1 e 2 horas após a exposição de risco.

Sempre que possível, a solicitação de teste do paciente-fonte deve ser feita com o seu consentimento e informações sobre a natureza do teste, o significado dos seus resultados e as implicações para o profissional de saúde envolvido no acidente.

BIBLIOGRAFIA

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Hepatites Virais, 2008. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento_3ed.pdf>.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2014.

3. International Council on Mining and Metals (ICMM). Good practice guidance on occupational health risk assessment. Disponível em: <www.icmm.com/document/629>. (Acesso em: 1 jun 2012.)

4. Kim HR, Park CK, Lee YJ, Oem JK, Kang HM, Choi JG, et al. Influenza A virus (A/wild bird/Korea/A14/2011(H7N9)) segment 8 nuclear export protein (NEP) and nonstructural protein 1 (NS1) genes, complete cds. J Gen Virol. 2012;93:1278-87. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/JN244264.1>. (Acesso em: 1 jun 2012.)

5. Kumar P, Bartoszek AE, Moran TM, Gorski J, Bhattacharyya S, Navidad JF, et al. High-throughput detection method for influenza virus. J Vis Exp. 2012;(60):e3623.

6. Lima MDA R. Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of dengue in Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(7):e738.

7. Llor C, Hernández M, Hernández S, Martínez T, Gómez FF. Validity of a point-of-care based on heterophile antibody detection for the diagnosis of infectious mononucleosis in primary care. Eur J Gen Pract. 2012;18(1):15-21.

8. Mandell G, Benett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6.ed. Oxford: Churchill Livingstone, 2004.

9. Moncharmont P, Janot C, Boudart D, Cotte C, Couroucé AM, Elghouzzi MH, et al. Hepatitis C virus and transfusion: policy regarding the donation and the donor. Groupe "Hépatites Virales" de la Société Nationale de Transfusion Sanguine. Rev Fr Transfus Hemobiol. 1992;35(3):205-10.

10. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering/National Heart, Lung, and Blood Institute/National Science Foundation Workshop Faculty. Improving healthcare accessibility through point-of-care technologies. Clin Chem. 2007;53(9):1665-75.

11. Niewiadonski VD, et al. Implementação de uma nova metodologia para detecção de painel de vírus respiratórios por meio de RT-PCR Microarray: CLART® Pneumovir. LAES & HAES; 2012; ed.196.

12. Programa Estadual de DST/Aids. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil. Recomendações para a realização de teste rápido diagnóstico anti-HIV (TRD HIV) em atividades de prevenção extramuros. BEPA. 2009;6(67):31-32. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/bepa67_nthiv.pdf>. (Acesso em: 1 jun 2012.)

13. Programa Nacional de DST/Aids. Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C. PN DST/Aids. Brasília, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/04manual_acidentes.pdf>. (Acesso em: 1 jun 2012.).

14. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria n. 151, de 14 de Outubro de 2009.

15. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. Norma PALC versão 2010. Disponível em: <www.sbpc.org.br>. (Acesso em: 1 jun 2012.)

16. Tamaro G, Donato M, Princi T, Parco S. Correlation between the immunological condition and the results of immunoenzymatic tests in diagnosing infectious mononucleosis. Acta Biomed. 2009;80(1):47-50.

17. Tricou V, Vu HT, Quynh NV, Nguyen CV, Tran HT, Farrar J, et al. Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. BMC Infect Dis. 2010;10:142.

18. U.S. Department of Health And Human Services. Centers for Disease Control And Prevention. Approach, September 2005. Guidelines for Assuring the Accuracy and Reliability of HIV Rapid Testing: Applying a Quality System. Disponível em: <http://wwwn.cdc.gov/dls/ila/documents/HIVRapidTest%20Guidelines%20(Final-Sept%202005).pdf>. (Acesso em: 1 jun 2012.)

19. Weitzel T, Reither K, Mockenhaupt FP, Stark K, Ignatius R, Saad E, et al. Field evaluation of a rota- and adenovirus immunochromatographic assay using stool samples from children with acute diarrhea in Ghana. J Clin Microbiol. 2007;45(8):2695-7.

20. Zaslavsky L, Bao Y, Tatusova TA. Visualization of large influenza virus sequence datasets using adaptively aggregated trees with sampling-based subscale representation Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/9/237>. (Acesso em: 1 jun 2012.)

8.5.3. Papel dos testes laboratoriais remotos no diagnóstico da infecção por HIV: recomendações atuais

INTRODUÇÃO

Desde o final da década de 1980, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimula a disponibilização de testes rápidos (TR) para o diagnóstico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) como parte das políticas de enfrentamento da epidemia mundial. O objetivo dessa estratégia é ampliar o acesso ao diagnóstico em cenários de recursos limitados, bem como garantir sua precocidade de modo geral, seja em campanhas de testagem que visam a alcançar segmentos populacionais vulneráveis prioritários, seja em situações específicas em que a rapidez dos resultados é fundamental para a tomada de decisão profilática ou terapêutica.

Desse modo, a partir de 2006, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro incluiu os TR na rotina do diagnóstico da infecção pelo HIV. Inicialmente, eles foram disponibilizados como possível alternativa de teste de triagem na etapa I do fluxograma diagnóstico preconizado, em substituição, por exemplo, aos métodos imunoenzimáticos. Entretanto, para a confirmação da infecção, era indispensável a realização da etapa II do fluxograma nas amostras positivas, por meio das metodologias de Western blot, imunoblot ou imunofluorescência.

NORMATIZAÇÃO

Recentemente, com a publicação da Portaria n. 29 da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS, em 17 de dezembro de 2013, normatizou-se o uso dos TR de maneira que o diagnóstico pudesse ser realizado com seu uso exclusivo, isto é, sem a necessidade de confirmação por meio de outras metodologias

mais complexas e para as quais fosse necessário o processamento em ambiente laboratorial e por pessoal especializado. Atualmente, existem seis possibilidades de algoritmos diagnósticos, dois deles envolvendo testes rápidos em sua execução. Vale ressaltar que essas alternativas são reservadas a situações específicas em que a rapidez e a realização presencial do teste se justifiquem, devendo ser utilizados os algoritmos laboratoriais para as demais situações.

QUADRO 1 Situações em que os testes rápidos para HIV podem ser utilizados

Rede de serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial ou localizada em regiões de difícil acesso
Programas do Ministério da Saúde (MS), como Rede Cegonha, Programa de Saúde da Família, Consultório na Rua e Quero Fazer
Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) e Unidade de Testagem Móvel (UTM)
Segmentos populacionais flutuantes
Populações vulneráveis
Parcerias de pessoas que vivem com HIV/aids
Acidentes biológicos ocupacionais
Gestantes que não tenham sido testadas durante o pré-natal ou cuja idade gestacional não assegure o recebimento do resultado do teste antes do parto
Parturientes e puérperas que não tenham sido testadas no pré-natal ou quando não é conhecido o resultado do teste no momento do parto
Abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional
Laboratórios que realizam pequenas rotinas (rotinas com até cinco amostras diárias para diagnóstico da infecção pelo HIV)
Pessoas em situação de violência sexual, para fins de profilaxia da infecção pelo HIV
Pacientes atendidos em prontos-socorros
Pacientes com diagnóstico de tuberculose
Pacientes com diagnóstico de hepatites virais
Outras situações especiais definidas pelo DDAHV para ações de vigilância, prevenção e controle das doenças sexualmente transmissíveis (DST) e aids

DDAHV: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Fonte: Brasil, 2014.

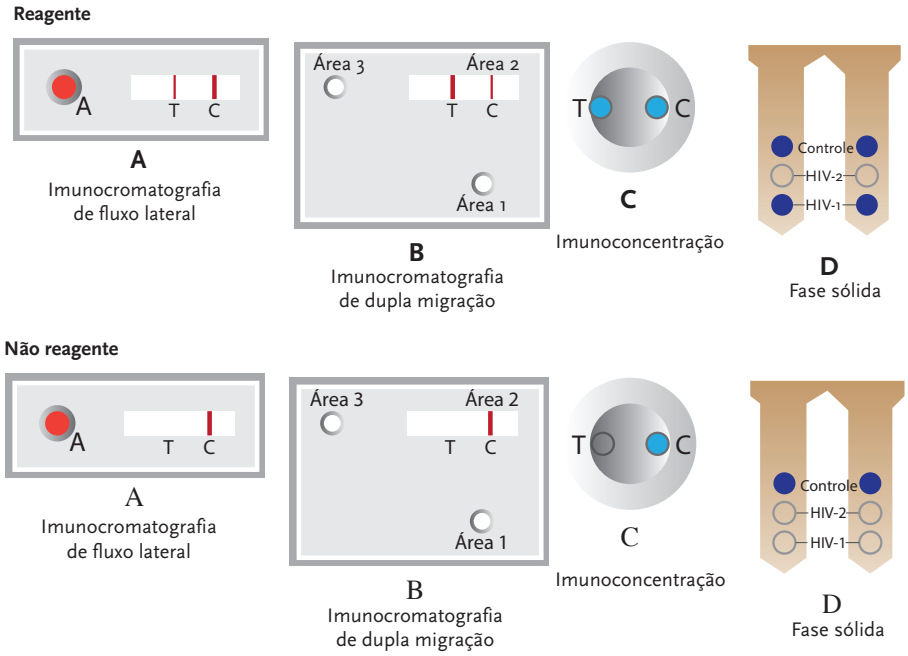


FIGURA 1 Exemplos de testes rápidos reagentes e não reagentes para o HIV. Ressalta-se que a área de controle (C) deve sempre ser visível, decorrido o tempo recomendado pelo fabricante. A área de teste (T) indica se a amostra é reagente ou não reagente.

Fonte: adaptada de Brasil, 2014.

Os TR passíveis de utilização para o diagnóstico da infecção por HIV baseiam-se em imunocromatografia de fluxo lateral, imunocromatografia de dupla migração, imunoconcentração e fase sólida e são capazes de detectar a presença de anticorpos contra o HIV-1/2 e/ou de antígeno p24 do HIV-1. Conforme a validação realizada para cada dispositivo, esses testes podem ser realizados em sangue total obtido por punção capilar ou venosa, soro, plasma ou fluido oral. Uma amostra é considerada reagente quando surge cor – como banda, linha ou ponto – tanto na região de teste quanto na região do controle positivo, o que assegura o adequado funcionamento da reação. A presença de cor somente na região do controle indica uma amostra negativa, enquanto a ausência de cor após o tempo recomendado indica não funcionamento do controle e, portanto, resultado inválido.

Algumas características são recomendadas pela OMS – e adotadas pelo MS – para que um TR seja considerado elegível para integrar o algoritmo diagnóstico

da infecção pelo HIV. Primordialmente, os testes precisam ter sensibilidade de pelo menos 99% e especificidade de 98%. É desejável que sejam sensíveis mesmo na fase de soroconversão, isto é, que sejam capazes de detectar anticorpos em baixas concentrações e/ou o antígeno p24. Por se tratar de leitura visual e, portanto, subjetiva, a variabilidade interobservador não pode ser maior do que 5%, assim como a proporção de resultados inválidos não pode superar os 5%.

Em relação ao grau de dificuldade operacional, é preciso que o teste atenda pelo menos quatro das seguintes características: reagente único, menos de quatro etapas de execução, tempo de resultado de até 30 minutos, armazenamento em temperatura ambiente e possibilidade de execução por pessoas sem vasta experiência laboratorial.

QUADRO 2 Testes rápidos para HIV licenciados pelo Ministério da Saúde

HIV Rapid-Check
HIV 1/2 Stat Pak
Uni-Gold HIV
BD Chek HIV Multi-Test
HIV 1/2 Colloidal Gold
Vikia HIV-1/2
HIV-1/2 3,0 Strip Test Bioeasy
Teste rápido DPP Bio-Manguinhos HIV 1/2 (fluido oral, sangue total e plasma) produzido pela Fiocruz
Teste rápido OraQuick ADVANCE® rapid HIV-1/2 antibody test
Determine™ HIV-1/2

Fonte: Brasil, 2014.

Para o emprego e as combinações entre os testes, devem ser estritamente observados os algoritmos publicados na Portaria n. 29, de 17 de dezembro de 2013. Há dois fluxogramas possíveis envolvendo testes rápidos: um que utiliza dois testes de fabricantes diferentes, sequencialmente, em uma mesma amostra de sangue total (obtido por punção venosa ou digital); e outro que utiliza um teste realizado em fluido oral seguido por um realizado em sangue. O primeiro pode ser utilizado em qualquer uma das situações enumeradas anteriormente (Quadro 1). O segundo apresenta menor sensibilidade em vir-

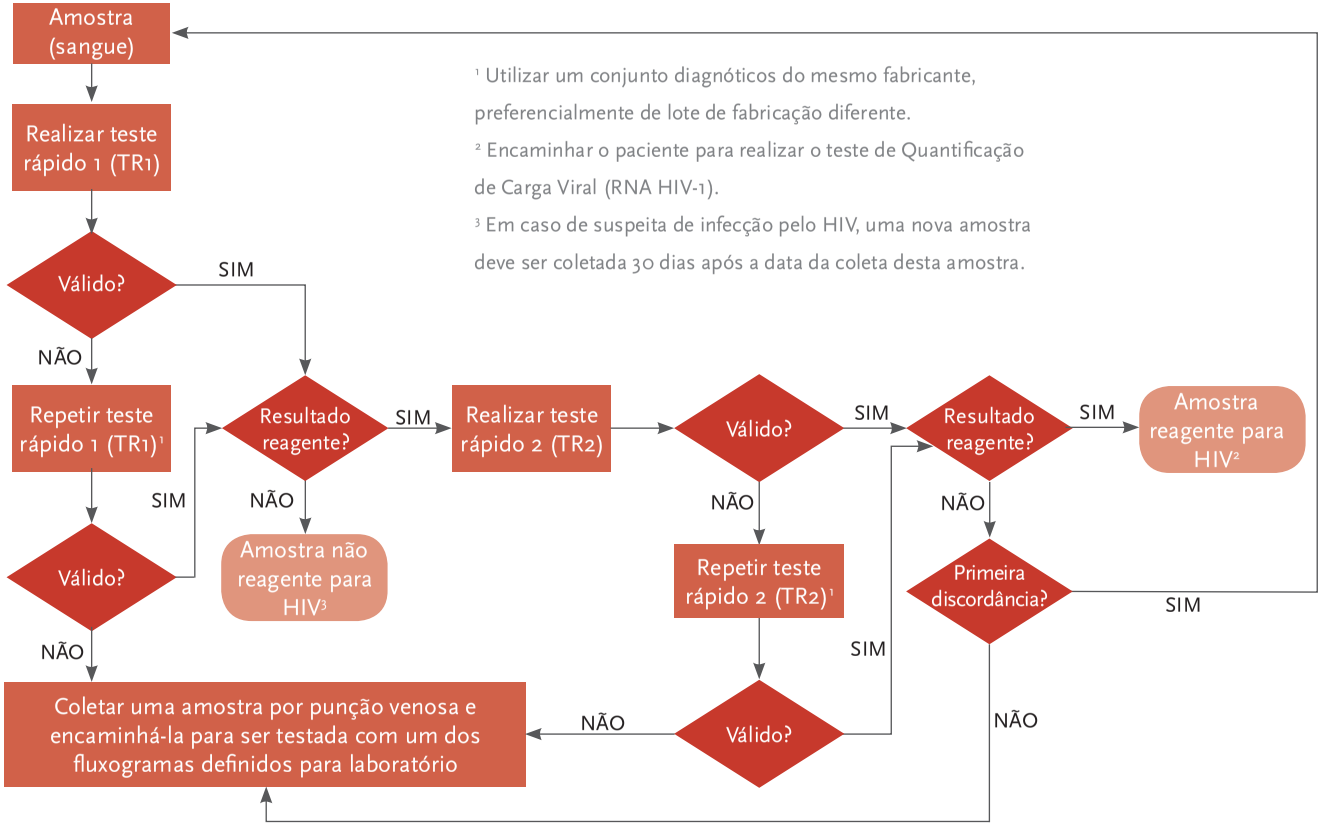


FIGURA 2 Fluxograma diagnóstico da infecção pelo HIV utilizando dois testes rápidos de fabricantes diferentes sequenciais em sangue.

Fonte: adaptada de Brasil, 2014.

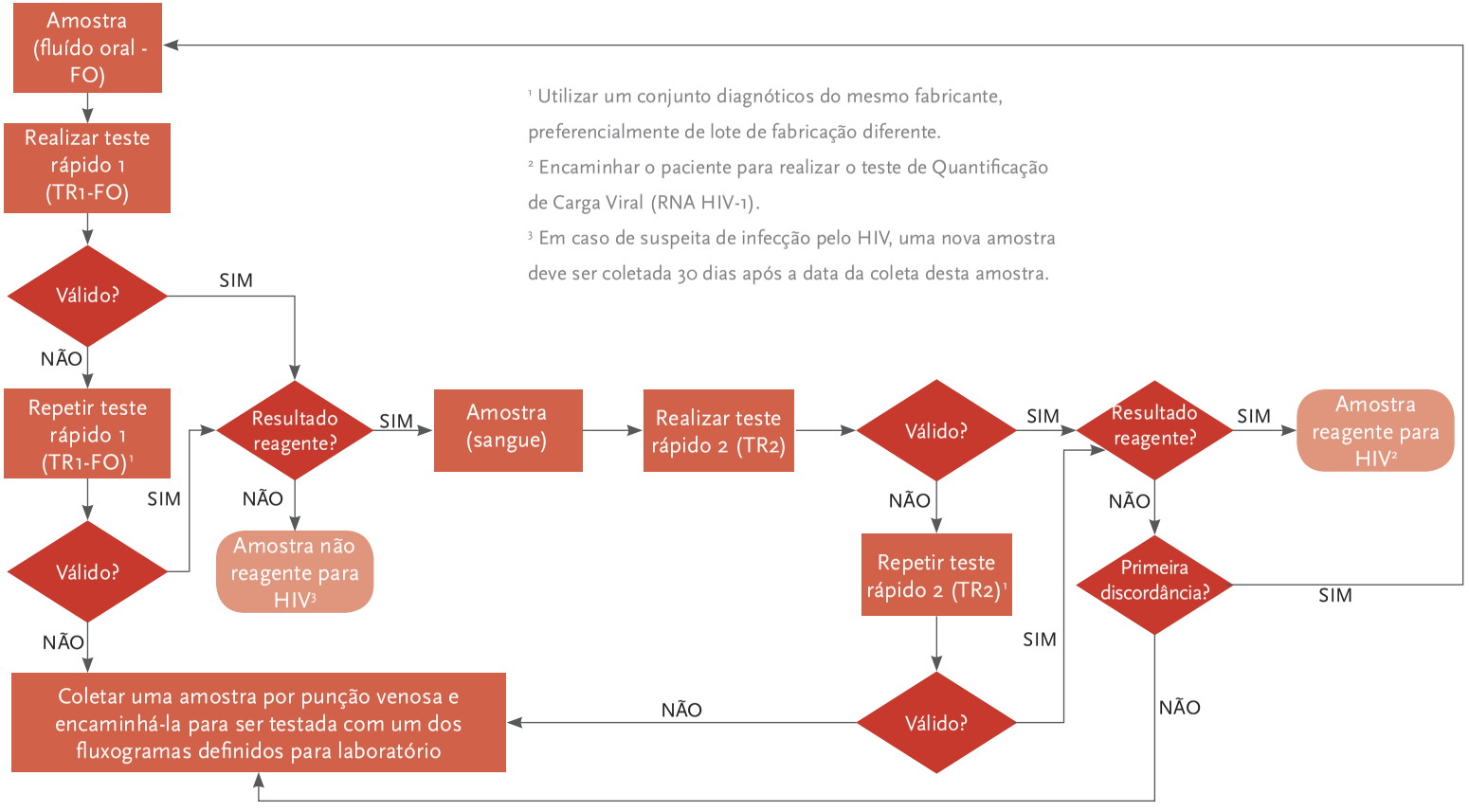

Amostra (fluído oral - FO)
Realizar teste rápido 1 (TR1-FO)
Válido?
SIM
NÃO
Repetir teste rápido 1 (TR1-FO)[1]
SIM
Válido?
NÃO
Resultado reagente?
SIM
NÃO
Amostra não reagente para HIV[3]
Amostra (sangue)
Realizar teste rápido 2 (TR2)
Válido?
SIM
NÃO
Repetir teste rápido 2 (TR2)[1]
Válido?
SIM
NÃO
Resultado reagente?
SIM
NÃO
Amostra reagente para HIV[2]
Primeira discordância?
SIM
NÃO
Coletar uma amostra por punção venosa e encaminhá-la para ser testada com um dos fluxogramas definidos para laboratório
[1] Utilizar um conjunto diagnóticos do mesmo fabricante, preferencialmente de lote de fabricação diferente.
[2] Encaminhar o paciente para realizar o teste de Quantificação de Carga Viral (RNA HIV-1).
[3] Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deve ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra.

FIGURA 3 Fluxograma diagnóstico da infecção pelo HIV utilizando dois testes rápidos de fabricantes diferentes sequenciais, o primeiro em fluido oral e o segundo em sangue.

Fonte: adaptada de Brasil, 2014.

tude da etapa realizada em fluido oral – uma matriz com menor quantidade de partículas virais e anticorpos – e é recomendado somente para uso fora de unidades diagnósticas ou de atenção à saúde, em campanhas e ações que se destinem a populações de alta vulnerabilidade.

CONTROLE DA QUALIDADE

Todos os fundamentos de controle da qualidade aplicáveis à boa prática laboratorial estendem-se à execução de TR para HIV. É essencial a elaboração de um procedimento operacional padrão (POP) que contenha as condições de transporte e recebimento das amostras, armazenamento dos conjuntos diagnósticos, processamento das amostras e execução dos testes, interpretação, relatório e registro dos resultados, uso adequado do algoritmo diagnóstico e orientações de controles de qualidade internos e externos.

Os controles internos utilizados na fase analítica dos testes garantem o funcionamento adequado do procedimento de testagem e do conjunto diagnóstico utilizado. Recomenda-se que sempre sejam utilizados um controle positivo e um negativo, na seguinte frequência: pelo menos semanalmente, de preferência no início da semana; sempre que um novo operador começar a realizar o teste; sempre que for iniciado o uso de um novo lote de reagentes ou conjuntos diagnósticos ou que for recebida uma nova remessa do mesmo lote; sempre que um *kit* tenha sido exposto a condições duvidosas de conservação ou diferentes daquelas estabelecidas pelo fabricante.

Tanto controles comerciais quanto amostras preparadas por instituições de referência podem ser utilizadas. Entretanto, o uso exclusivo de controles fornecidos pelo fabricante pode dificultar a detecção de variações de desempenho entre um lote e outro e o monitoramento de erros sistemáticos. É possível aliquotar e armazenar amostras com resultados conhecidos, desde que estejam de acordo com os protocolos padronizados pelas agências nacionais competentes. A data de validade dos controles pode não ser a mesma do conjunto diagnóstico e deve ser rigorosamente observada.

Já o controle externo da qualidade pode ser realizado mediante a adesão a um programa de proficiência ou retestagem de amostras por uma instituição de referência. Contudo, a estratégia de retestagem não é recomendada para locais onde a demanda tenha baixo volume, visto que seria necessária a avaliação de grande proporção das amostras processadas para a detecção de erros aleatórios.

Por outro lado, os testes de amostras de proficiência também apresentam limitações no contexto da utilização de testes rápidos. Em primeiro lugar, como o número de amostras fornecidas nos painéis é restrito, nem todas as pessoas treinadas para execução do teste processarão necessariamente essas amostras, de modo que a estratégia não é eficaz para avaliar o desempenho individual operador-dependente. Para esse fim, recomenda-se a realização de auditorias internas, em que profissionais mais experientes acompanhem a execução dos testes por todos os operadores habilitados, com base em uma lista de checagem-padrão e com planos de ações corretivas bem definidas para cada erro detectado. Para locais que já realizam os TR para HIV rotineiramente, as visitas devem ocorrer pelo menos duas vezes ao ano, enquanto locais que iniciaram o uso desses testes ou que treinaram novos operadores recentemente requerem visitas trimestrais até que o processo esteja bem estabelecido.

Além das instituições de acreditação de laboratórios clínicos tradicionais, o MS brasileiro oferece um programa de controle externo de qualidade para TR relacionados a doenças infecciosas, em parceria com a Universidade Federal de Santa Catarina, denominado Quali-TR, com adesão voluntária e gratuita para serviços que integram a rede diagnóstica ou credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

BIBLIOGRAFIA

1. Brasil, Governo do Estado de São Paulo. Manual técnico para implementação do controle de qualidade interno nos procedimentos laboratoriais para diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV no Estado de São Paulo. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2007. 36p.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Avaliação externa da qualidade para testes rápidos. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 18p.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. 2.ed. Brasília: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2014. 73p.
4. World Health Organization. Guidelines for assuring the accuracy and reliability of HIV rapid testing. Genebra: WHO Press, 2005. 61p.
5. World Health Organization. HIV assays operational characteristics: HIV rapid diagnostic tests (detection of HIV-1/2 antibodies): report 17. Genebra: WHO Press, 2013. 80p.

8.6 Nefrologia

FUNÇÃO RENAL E EXAME DE URINA

Introdução

O USO ADEQUADO dos recursos laboratoriais para a avaliação laboratorial da integridade das funções renais e para a correta interpretação dos resultados obtidos no exame de rotina de urina passa, obrigatoriamente, pelo entendimento da fisiologia renal e das alterações decorrentes dos processos mórbidos que se instalam nos rins ou nos diferentes níveis das vias urinárias.

Anatomia

No ser humano, os rins constituem-se em dois órgãos situados na região lombar, retroperitonealmente. Quando seccionados transversalmente, observam-se três porções distintas: cortical, medular e pelve. A porção cortical contém os glomérulos, os túbulos contornados proximais e distais e a maioria das alças de Henle. A porção medular contém estruturas chamadas de pirâmides, em número de seis a dez, cujos ápices dirigem-se para a pelve, formando as papilas renais. Essas estruturas penetram nos cálices menores, os quais se agrupam formando os cálices maiores, que confluem na pelve renal. A pelve é uma cavidade conectada superiormente aos cálices renais e, inferiormente, ao ureter.

Cada rim contém cerca de 1 a 1,5 milhão de néfrons, que são as unidades funcionais. A estrutura básica do néfron é composta por um glomérulo e por túbulos contornados de modo proximal e distal, intercalados pela alça de Henle.

O glomérulo constitui-se de um novelo capilar, com cerca de oito lobos envoltos pela cápsula de Bowman, que é a parte inicial do túbulo contornado proximal.

Dependendo de sua localização e de seu desempenho, os néfrons são classificados em corticais, somando cerca de 85%, situados no córtex e responsáveis pela filtração do plasma e pela reabsorção de nutrientes filtrados e néfrons justamedulares; aproximadamente 15% apresentam alças de Henle profundas que se estendem para o interior da medula. Esses néfrons têm como principal função adequar o volume de água do organismo.

Suprimento sanguíneo

Cada um dos rins é suprido por uma artéria renal única e pelo ramo direto da aorta e é responsável pelo aporte de sangue. Ao penetrar no hilo renal, a artéria se divide em múltiplos ramos anteriores e posteriores à pelve renal. Desses, emergem as artérias interlobares, que penetram no parênquima renal pelas colunas renais e dão origem às artérias arqueadas. Elas dão origem às artérias interlobulares, das quais emergem as arteríolas aferentes. Entre as arteríolas aferente e eferente, interpõe-se o tufo glomerular. A arteríola eferente divide-se em uma rede capilar, formando dois plexos, um cortical e outro nos raios medulares. A medula é suprida pelas arteríolas eferentes dos glomérulos justamedulares, constituindo-se na vasa reta arterial e formando plexos capilares peritubulares, que drenam na vasa reta venosa.

Essa anatomia permite a reabsorção de substâncias contidas no fluido dos túbulos contornado proximal e distal. O fluxo sanguíneo renal total é de, aproximadamente, 1.200 mL por minuto, e o fluxo plasmático renal efetivo, determinado pela depuração do ácido p-amino-hipúrico, em adultos é de 654±163 mL/min/1,73 m^2 em homens e de 592±153 mL/min/1,73 m^2 em mulheres.

Fisiologia

Os rins possuem a capacidade de excretar, seletivamente, substâncias presentes no sangue e manter o balanço hidreletrolítico do organismo. Essas funções são desempenhadas em razão do fluxo sanguíneo, da filtração glomerular e da reabsorção e da secreção tubulares.

Filtração glomerular

Para que uma substância presente no sangue seja filtrada, há necessidade de que passe através de três camadas celulares distintas: o endotélio capilar, a membrana basal e o epitélio visceral da cápsula de Bowman. O endotélio capilar possui poros que aumentam sua permeabilidade. O epitélio visceral

da cápsula de Bowman possui um tipo particular de células que apresentam prolongamentos denominados podócitos.

Como o diâmetro da arteríola eferente é menor que o da aferente, desenvolve-se uma pressão hidrostática dentro das alças glomerulares, facilitando a filtração do sangue. O diâmetro das arteríolas aferente e eferente é variável e controlado pelo mecanismo regulador do aparelho justaglomerular, que tende a manter a pressão intraglomerular relativamente constante, independentemente das variações da pressão arterial sistêmica.

A cada minuto, são filtrados cerca de 120 mL de um líquido contendo as substâncias de baixo peso molecular presentes no plasma, de forma que a diferença entre as composições do filtrado e do plasma é a ausência de células, proteínas plasmáticas e substâncias ligadas às proteínas.

Reabsorção tubular

Quando o filtrado flui ao longo dos túbulos, passa a interagir com as células tubulares, ocorrendo reabsorção e secreção de substâncias específicas em locais também com alguma especificidade. Dessa forma, glicose, aminoácidos e sais são reabsorvidos no túbulo contornado proximal; cloreto, no ramo ascendente da alça de Henle; e sódio, no túbulo contornado distal. A água é reabsorvida passivamente em todas as partes do néfron, exceto no ramo ascendente da alça de Henle, que é impermeável. A ureia é reabsorvida passivamente no túbulo contornado proximal e no ramo ascendente da alça de Henle; o sódio acompanha o transporte ativo de cloro no ramo ascendente da alça.

Ainda que o processo de reabsorção tubular seja muito eficiente, quando a concentração plasmática de uma substância está muito elevada, a capacidade máxima de reabsorção pode ser superada, e uma fração dela passa a ser excretada na urina.

Secreção tubular

A secreção tubular consiste na passagem de substâncias presentes no sangue dos capilares peritubulares para a luz tubular. Além de possibilitar a excreção de substâncias que não foram filtradas, a secreção tubular é um mecanismo de controle do equilíbrio acidobásico do organismo.

Substâncias presentes no plasma, mas ligadas às proteínas, não podem ser filtradas, embora possam ser ativamente secretadas pelas células tubulares quando circulam pelos capilares peritubulares.

Concentração do filtrado

O filtrado glomerular começa a ser concentrado apenas quando atinge a porção final do túbulo distal e intensifica-se nos ramos descendente e ascendente da alça de Henle, em razão do elevado gradiente osmótico da medula renal. A água é reabsorvida por osmose no ramo descendente da alça de Henle. A reabsorção de água é controlada pelo mecanismo de contracorrente e serve para manter o gradiente osmótico da medula. A concentração do filtrado continua no ducto coletor, dependendo do gradiente osmótico na medula renal e da ação do hormônio antidiurético.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) controla o fluxo de sangue dentro do glomérulo, em resposta às mudanças na pressão arterial e no teor de sódio plasmático, através do aparelho justaglomerular, localizado na arteríola aferente e da mácula densa, posicionada no túbulo contornado distal.

Quando a mácula densa detecta redução do teor de sódio, ela desencadeia uma sequência de reações que pode ser assim resumida:

1. Liberação de renina pelas células justaglomerulares, que vai atuar sobre o angiotensinogênio, gerando angiotensina I.
2. Conversão da angiotensina I em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA) nos pulmões.
3. A angiotensina II causa dilatação da arteríola aferente e constrição da arteríola eferente, corrigindo o fluxo sanguíneo.
4. A angiotensina II promove a liberação da aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio pelos túbulos contornados proximais.
5. Promove, também, a liberação do hormônio antidiurético. Os aumentos da pressão arterial sistêmica e do conteúdo plasmático de sódio reduzem a secreção de renina, inibindo esse mecanismo.

Equilíbrio acidobásico

O metabolismo corporal tende a formar resíduos ácidos e, para que o pH sanguíneo seja mantido em 7,4, o organismo precisa eliminar o excesso de ácido. A capacidade tamponante do sangue depende dos íons bicarbonato, que são filtrados pelo glomérulo e, portanto, devem ser reabsorvidos. O mecanismo de reabsorção do bicarbonato está intimamente relacionado com secreção de íons de hidrogênio.

Formação de urina

Em condições de normalidade, cerca de 1/4 do débito cardíaco perfunde os rins, o que equivale dizer que, a cada minuto, aproximadamente, 1 L de sangue passa pelos dois rins. Ao passar pelas alças capilares glomerulares, o sangue é filtrado, dando origem a um ultrafiltrado no espaço de Bowman, com pH e osmolalidade semelhantes aos do plasma sanguíneo, ou seja, pH de 7,4 e 285 mOsm/kg de água, respectivamente. A densidade é de cerca de 1,010.

Ao fluir pelos túbulos e pelos ductos coletores, o ultrafiltrado sofre modificações na constituição química e nas características físicas, por meio de reabsorção e secreção de substâncias, resultando em um volume de urina com composição final extremamente diferente daquela do ultrafiltrado.

O volume e a composição final da urina dependem do estado de hidratação do indivíduo e de diferentes fatores renais e extrarrenais, incluindo dieta, atividade física e uso de medicamentos. Os 180 L de filtrado glomerular formados a cada 24 horas são reduzidos a 1 ou 2 L de urina final.

Lesão renal

As doenças que acometem os rins podem ser de natureza aguda ou crônica, causar lesões reversíveis ou não, estabilizar ou progredir para um dano renal terminal. A progressão para a fase terminal caracteriza-se por contínua redução na taxa de filtração glomerular, elevação da concentração de creatinina sérica, desequilíbrio eletrolítico e redução na capacidade de concentração urinária. Outros comemorativos, como proteinúria, glicosúria, hematúria e leucocitúria, podem ou não estar presentes.

A lesão renal aguda caracteriza-se pela perda súbita da função renal. Tendo o rim como referência, as agressões podem ser consideradas pré-renais, renais e pós-renais, e as principais causas incluem redução significativa do fluxo sanguíneo renal, doenças glomerulares, tubulares ou intersticiais e obstruções, respectivamente.

Doenças glomerulares

Grande parte das lesões associadas aos glomérulos é resultante de distúrbios imunológicos sistêmicos, que podem comprometer os rins direta ou indiretamente. Danos glomerulares não imunológicos incluem exposição a produtos químicos e toxinas que podem afetar, também, os túbulos renais.

Glomerulonefrite é o termo genérico para se descrever a existência de lesão glomerular, em geral, decorrente de um processo inflamatório que acomete o

glomérulo. O Quadro 1 relaciona os diversos tipos de lesões predominantemente glomerulares.

QUADRO 1 Lesões glomerulares

Glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica	Nefropatia por imunoglobulina A – doença de Berger
Glomerulonefrite crônica	Granulomatose de Wegener
Glomerulonefrite membranoproliferativa	Glomerulonefrite rapidamente progressiva
Glomerulonefrite membranosa	Doença de lesão mínima
Nefropatia diabética	Púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulosclerose segmentar focal	Síndrome de Alport
Síndrome de Goodpasture	Síndrome nefrótica

Doenças tubulares

As disfunções tubulares podem ser decorrentes de distúrbios metabólicos que alteram o desempenho dos mecanismos celulares ou decorrentes de alterações estruturais celulares, em resposta a alguma agressão. Entre as doenças tubulares hereditárias e metabólicas, destacam-se a síndrome de Fanconi, o diabete insípido nefrogênico e a glicosúria renal. Dos processos estruturais, destaca-se a necrose tubular aguda.

Doenças intersticiais

A maioria das doenças intersticiais é de causa inflamatória ou infecciosa, sendo que a mais comum delas é a pielonefrite, uma complicação da infecção urinária. Em geral, as agressões que afetam o interstício também atingem os túbulos, resultando em lesões tubulointersticiais.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS FUNÇÕES RENAIS

Concentração plasmática de creatinina

Creatinina é o produto final do metabolismo da creatina e da fosfocreatina que ocorre no tecido muscular. Sua produção e a consequente concentração plasmática são relativamente constantes no indivíduo normal, estando

relacionadas à massa muscular e, portanto, a sexo, idade e algumas condições particulares, como amputações.

A via de excreção é predominantemente urinária, por filtração, sendo que, em condições normais, apenas uma pequena quantidade é secretada pelas células tubulares. Em pacientes com insuficiência renal, uma quantidade variável de creatinina é adicionada à urina por secreção ativa das células tubulares.

Os métodos habituais de dosagem incluem os não enzimáticos e os enzimáticos. Dentre os não enzimáticos, os baseados na reação com o ácido pícrico, em meio alcalino, gerando um complexo de cor entre laranja e vermelho, conhecida como reação de Jaffe, são os mais utilizados. A reação não é específica para creatinina, de forma que alguns compostos presentes no plasma interferem na exatidão da dosagem, podendo superestimar em até 25% a concentração de creatinina. Algumas substâncias, como glicose, ácido úrico, proteínas, corpos cetônicos e antibióticos, particularmente as cefalosporinas, quando em concentrações elevadas, podem superestimar os resultados. Diversas modificações foram introduzidas com a finalidade de melhorar a especificidade da reação de Jaffe.

A metodologia enzimática é baseada na ação de enzimas de diferentes vias metabólicas, isoladamente ou em associação, como creatininase, creatinase e creatinina deaminase. Essa metodologia é mais específica do que a baseada na reação de Jaffe, mas também possui algumas interferências. Dentre elas, a mais significativa é a interferência de alguns medicamentos, como dipirona, n-acetilcisteína e metabólitos de lidocaína, causando resultados falsamente baixos.

Alguns dos sistemas enzimáticos, especialmente a creatinina deaminase, foram adaptados para a química seca, podendo ser utilizados também como testes laboratoriais remotos (TLR) que, na língua inglesa, utiliza o termo *point-of-care testing* (POCT). O ensaio é baseado na dosagem final de amônia, pela reação com azul de bromofenol, e a leitura é feita por reflectância. Os intervalos de referência para a creatinina, habitualmente adotados para adultos, são de 0,80 a 1,20 mg/dL para homens e de 0,60 a 1,0 mg/dL para mulheres.

Concentração de creatinina dentro do intervalo de referência não significa, necessariamente, função renal normal, uma vez que, em geral, os níveis não ultrapassam os limites de referência até que ocorra uma redução de, pelo menos, 50% da taxa de filtração glomerular. Dessa forma, é importante avaliar eventuais variações na concentração da creatinina ao longo do tempo, sempre considerando as características de cada paciente em particular.

EXAME DE URINA

Como ocorre para os demais exames de laboratório, a ocasião e as condições de coleta da amostra biológica são fundamentais para que os resultados forneçam informações úteis e confiáveis. Igualmente, as condições de armazenamento da amostra e o tempo decorrido entre a coleta da urina e a realização do exame são importantes.

Como regra, deve ser utilizada uma amostra recente, sem adição de nenhum conservante, coletada após o paciente permanecer, pelo menos, 2 horas sem urinar. A amostra deve ser mantida sob temperatura ambiente. Nas situações nas quais o exame não for realizado nesse prazo, a amostra deve ser refrigerada. Ela não deve ser congelada, uma vez que esse procedimento destrói os componentes celulares presentes.

A urina deve ser coletada após antissepsia local, desprezando-se o primeiro jato. Algumas características da urina modificam-se ao longo do dia, em razão do jejum, do tipo da dieta, da atividade física e do uso de medicamentos. Essas modificações devem ser consideradas com base na interpretação dos resultados. Caso a amostra tenha sido refrigerada, ela deve retornar à temperatura ambiente antes de ser analisada.

O uso das tiras reagentes para o exame da urina é um dos exemplos mais marcantes de TLR desde 1956, quando foi introduzido o Clinistix (Ames Co, Elkhart, IN, EUA).

As tiras reagentes têm se mantido como uma ferramenta de grande utilidade, seja para o exame de urina de rotina, seja para o diagnóstico e o acompanhamento de algumas doenças renais ou mesmo sistêmicas.

As análises física e química da urina, realizadas por tiras reagentes, incluem determinação do pH e da densidade, pesquisas de proteínas, de glicose, de corpos cetônicos, de bilirrubinas, de urobilinogênio, de nitrito e de esterase leucocitária. A leitura pode ser realizada diretamente pelo profissional ou por metodologia parcial ou totalmente automatizada. Quando a leitura é feita pelo profissional, em geral, a mensuração é feita por comparação visual da cor desenvolvida na área reativa com uma tabela de cores fornecida pelo fabricante. Os pontos fracos desse procedimento incluem a influência da luz ambiente e as variações na acuidade visual do observador. Os sistemas parcial ou totalmente automatizados incorporam vantagens significativas, das quais podem ser salientadas a padronização do tempo de leitura das áreas reagentes, a objetividade da leitura da intensidade da cor desenvolvida e a ausência de variações individuais. Nesses equipamentos, a leitura é feita por reflectância.

Ainda que as metodologias utilizadas nas tiras reagentes reúnam características altamente desejáveis para os procedimentos laboratoriais, como robustez e rapidez analíticas, facilidade de manuseio, acessibilidade, segurança e baixo custo, alguns cuidados gerais devem ser tomados para que os resultados obtidos sejam confiáveis.

Algumas das áreas reagentes são baseadas em metodologias enzimáticas, o que implica que variações das condições do meio, como pH, osmolalidade e temperatura, podem interferir e até mesmo inviabilizar as reações indicadoras desejadas.

Outro aspecto importante em relação às reações enzimáticas diz respeito à padronização do tempo entre a aplicação da amostra na área reagente e a leitura da intensidade de cor desenvolvida. Em alguns casos, esse detalhe é crítico para a exatidão do resultado. Essa informação é prestada pelo fornecedor das tiras reagentes e deve ser fielmente obedecida.

O resultado das pesquisas realizadas tem sua positividade e sua intensidade expressas com base no desenvolvimento ou na variação de uma determinada cor. Dessa forma, amostras de urina fortemente coradas podem mascarar o resultado final.

Algumas das substâncias pesquisadas na urina são instáveis quando expostas à luz, como a bilirrubina e o urobilinogênio, ou voláteis, como os corpos cetônicos ou, ainda, passíveis de consumo, como a glicose. Dessa forma, exames realizados em amostras de urina coletadas há mais de 2 horas, não refrigeradas, expostas à luz ou que contenham número elevado de leucócitos ou de bactérias podem fornecer resultados espúrios e clinicamente inválidos.

pH

A produção e a eliminação de urina são recursos de que o organismo dispõe para a manutenção de seu equilíbrio acidobásico. Os rins são importantes órgãos reguladores desse equilíbrio, fazendo-o pela secreção de hidrogênio e de ácidos orgânicos fracos e pela reabsorção de bicarbonato do ultrafiltrado pelas células dos túbulos contornados. A determinação do pH urinário pode auxiliar no diagnóstico de distúrbios eletrolíticos sistêmicos de origem metabólica ou respiratória e no acompanhamento de tratamentos que exijam a manutenção da urina em um determinado intervalo de pH.

Como, na maioria das vezes, o processo metabólico dá origem à formação de H^+, o pH final da urina é mais frequentemente ácido. Urina alcalina pode, no entanto, ser decorrente ou de ingestão de alimentos ou drogas alcalinas

em grandes quantidades ou de infecções urinárias por germes que produzem urease e transformam a ureia em amônia.

O teste utilizado nas tiras reagentes para a determinação do pH baseia-se em um sistema de duplo indicador, com vermelho de metila e azul de bromotimol. O vermelho de metila atua como indicador entre os pH de 4,4 a 6,0, variando do vermelho para o amarelo e o azul de bromotimol passa de amarelo para azul entre os pH de 5,8 a 7,4. Alguns dos produtos comerciais disponíveis incluem a fenolftaleína como um terceiro indicador, que se torna vermelho entre os pH de 8,2 a 10,0. Essa metodologia é bastante robusta e não sofre influência de substâncias habitualmente presentes na urina.

Fatores pré-analíticos, como contaminação da amostra por substâncias ácidas ou alcalinas e demora em realização do exame, com proliferação bacteriana, podem dar origem a resultados inconsistentes. O intervalo de referência para pH urinário é de 5,4 a 6,5.

Densidade

O uso da densidade, ou gravidade específica, como índice de avaliação parcial da integridade renal é baseado no conceito de que o túbulo renal normal é capaz de modular o volume de líquido a ser reabsorvido com base no filtrado glomerular, poupando ou não água, de acordo com as necessidades imediatas do organismo. Dessa forma, os valores da densidade urinária no indivíduo normal dependem, basicamente, do equilíbrio entre a ingestão e as perdas hídricas. A administração de grandes volumes provoca densidades tão baixas quanto 1,003, enquanto a restrição hídrica ou elevadas perdas extrarrenais podem originar urinas com densidades de 1,030 a 1,040. É importante lembrar que a densidade da água pura é 1,000. Em condições habituais, considera-se densidade adequada o intervalo entre 1,018±0,003.

Em amostras isoladas, sem controle hídrico prévio, a determinação da densidade urinária tem valor limitado. Por essa razão, é recomendada a análise da primeira urina da manhã, por ser mais concentrada em razão da não ingestão de líquidos durante a noite. A densidade pode indicar o estado de hidratação ou anormalidades na liberação do hormônio antidiurético. As metodologias para a determinação da densidade incluem a densimetria, a refratometria e a química seca, pelas tiras reagentes.

As tiras reagentes utilizam a medida da concentração iônica da urina para aferir sua densidade. O teste baseia-se na aparente mudança do pKa de certos polieletrólitos em relação à concentração iônica da amostra. Em geral, é

utilizado o indicador azul de bromotimol, e a variação de cor é proporcional à quantidade de íons hidrogênio liberados.

Substâncias não iônicas, como a glicose e a creatinina, não interferem na exatidão dessa medida, mas proteínas e corpos cetônicos, quando em concentrações elevadas, podem proporcionar resultados falsamente elevados.

Pelas características dinâmicas dessa metodologia, é importante que a intensidade de cor desenvolvida seja registrada exatamente 45 segundos após a aplicação da urina.

Proteínas totais

Cerca de 1/3 das proteínas presentes na urina normal tem origem plasmática, e 2/3 são derivados de secreções renais e das vias urogenitais.

A proteinúria renal pode ter origem glomerular ou tubular. A proteinúria glomerular, observada, por exemplo, nas glomerulonefrites, em geral, caracteriza-se pela presença de proteínas com perfil eletroforético semelhante ao das proteínas plasmáticas, enquanto a tubular, observada nas nefropatias tubulointersticiais, apresenta um perfil característico, com predominância de proteínas de baixo peso molecular que não foram reabsorvidas em razão da lesão tubular.

Uma situação particular de proteinúria constituída por proteínas de baixo peso molecular na ausência de lesão tubular é quando ocorre aumento significativo na produção, por exemplo, de cadeias leves de imunoglobulinas, que são filtradas e não reabsorvidas pelos túbulos renais. É a proteinúria anteriormente denominada de Bence-Jones, evento frequente em doenças linfoproliferativas, como o mieloma múltiplo.

Mesmo em condições normais, as células do túbulo renal secretam proteínas de alto peso molecular como parte do mecanismo de defesa da mucosa, como a imunoglobulina A e a proteína de Tamm-Horsfall, e essa secreção pode aumentar em certas doenças, sendo identificada como proteinúria nefrogênica.

Certas substâncias, como os indicadores de pH, mudam de cor quando estão em uma solução, dependendo da presença ou da ausência de proteínas, mesmo que o pH do meio permaneça constante. Esse comportamento é conhecido como "erro proteico do indicador" e é a base da pesquisa de proteínas totais na urina por tiras reagentes.

O indicador azul de tetrabromofenol, por exemplo, é verde quando em uma solução de pH 3 que contenha proteínas e assumirá a coloração amarela, no mesmo pH, mas em uma solução sem proteínas.

Essa metodologia possui limite inferior de detecção entre 150 e 300 mg/L, dependendo do tipo de proteínas presentes, uma vez que é mais sensível para a albumina, fazendo com que reações falso-negativas possam ser observadas com a excreção de outras proteínas, como cadeias leves de imunoglobulinas ou nos casos de proteinúria de origem tubular.

Em condições de normalidade, a proteinúria em amostras isoladas mantém-se abaixo do limite de detecção das tiras reagentes, portanto, qualquer proteinúria detectada por esse método deve ser considerada anormal.

Resultados falso-positivos, por sua vez, podem ser obtidos em urinas com pH acima de 9,0.

Microalbuminúria

Microalbuminúria é definida como a elevação persistente da excreção urinária de albumina entre 20 e 200 µg/minuto, em amostras obtidas no período noturno, ou entre 30 e 300 mg/24 horas, em amostras de urina de 24 horas ou, ainda, quando expressas em relação à creatinina, entre 30 e 300 mg/g.

A microalbuminúria é considerada um marcador precoce de lesão glomerular em indivíduos diabéticos e hipertensos e possuidora de uma estreita relação com doenças cardiovasculares.

As tiras reagentes habitualmente utilizadas para a pesquisa de proteínas totais na urina não possuem sensibilidade suficiente para quantificar a microalbuminúria, sendo necessária a utilização de tiras com características específicas.

Alguns TLR utilizam métodos imunológicos baseados na ligação da albumina com Bis(3',3"-di-iodo-4',4"-hidroxi-5',5"-dinitrofenol)-3,4,5,6-tetrabromosulfoneftaleína e outros são baseados na geração de complexos corados.

Glicose

Em condições normais, praticamente, toda a glicose filtrada pelos glomérulos é reabsorvida pelas células do túbulo contornado proximal e a pesquisa de glicose na urina final é negativa. A reabsorção é feita por transporte ativo e possui capacidade finita, de forma que existe um nível sanguíneo no qual a reabsorção tubular é superada. É chamado limiar renal, ou Tm, e está entre os níveis de 160 e 180 mg/dL de glicemia. Esse conceito deve ser considerado nos casos em que a glicose aparece na urina. Algumas das causas de glicosúria incluem diabete melito, síndrome de Fanconi, doença renal avançada, gravidez e administração de drogas como os tiazídicos e os corticosteroides.

As tiras reagentes utilizam método baseado na reação com glicose oxidase. A detecção de glicose é feita por meio de uma mistura de glicose oxidase, peroxidase, um cromógeno e um tampão. A glicose oxidase atua sobre a glicose produzindo ácido glicônico e peróxido de hidrogênio, o qual, na presença da peroxidase, reage com o cromógeno e forma um complexo oxidado colorido, com intensidade da cor proporcional à concentração de glicose. Essa metodologia possui sensibilidade de 0,70 a 1,30 g/L. A elevada especificidade faz com que pacientes com suspeita de militúria resultante de outros açúcares, como lactose, galactose ou frutose, tenham resultados negativos. Dessa forma, nesses casos, há necessidade de realização de exames mais adequados, como a cromatografia de açúcares urinários.

As tiras reagentes podem fornecer resultados falso-negativos se a amostra tiver concentrações elevadas de vitamina C, tetraciclinas ou ácido homogentísico.

Corpos cetônicos

A principal fonte de energia do organismo é o metabolismo dos carboidratos, principalmente glicose, resultando em CO_2 e água. Sempre que a quantidade de carboidratos disponível for inferior às necessidades energéticas, o organismo lança mão de catabolismo dos ácidos graxos, gerando, como subprodutos, quantidades elevadas dos chamados corpos cetônicos: ácido acetoacético (20%), acetona (2%) e ácido beta-hidroxibutírico (78%).

A cetonúria ocorre no jejum prolongado, em dietas para redução de peso, em estados febris, após exercícios físicos intensos, em temperaturas muito baixas e, principalmente, no diabete melito, doença na qual se observa, caracteristicamente, alteração do metabolismo dos carboidratos.

Para detecção de cetona, ou ácido acetoacético, as tiras reagentes utilizam, como reagente, o nitroprussiato de sódio, que reage com o ácido acetoacético em meio alcalino, formando um complexo que varia de tons rosa claro para resultados negativos até rosa escuro, púrpura ou violeta para resultados positivos.

A escala de cores é calibrada para o ácido acetoacético, não detectando outros corpos cetônicos como a acetona ou o ácido beta-hidroxibutírico.

Amostras de urina com elevada concentração de metabólitos de levodopa ou substâncias contendo grupos de sulfidrila podem apresentar resultados falso-positivos.

Essa área da tira reagente é extremamente sensível à umidade ambiente, tornando-se não reativa se exposta ao ar ambiente por algumas poucas horas.

Ação peroxidásica

A pesquisa de hemoglobina pelas tiras reagentes baseia-se na atividade peroxidásica da porção heme da hemoglobina, a qual catalisa uma reação entre o peróxido de hidrogênio ou de di-isopropilbenzeno e um cromógeno, em geral o tetrametilbenzidina, produzindo um complexo de cor azul.

A pesquisa é mais sensível à mioglobina e à hemoglobina livre do que à hemoglobina presente no interior de eritrócitos intactos.

Uma possível causa de resultados falso-positivos para hemoglobinúria é a positividade dessa reação com mioglobina, que também possui atividade peroxidásica. Amostras contaminadas com peroxidase microbiana, hipoclorito, formol ou peróxidos também podem fornecer resultados falsamente positivos.

Resultados falso-negativos podem ser obtidos em amostras com densidade e pH elevados, com alta concentração de proteínas, nitrito acima de 10 mg/dL, ácido ascórbico acima de 25 mg/dL, ácido úrico, glutationa, ácido gentísico e captopril.

Bilirrubinas

A vida média dos eritrócitos é de 120 dias; após esse período, eles são destruídos no sistema reticuloendotelial, liberando hemoglobina. Ela é decomposta nos seus três componentes constituintes: ferro, protoporfirina e globina. O ferro é armazenado e quase completamente reutilizado. As cadeias polipeptídicas de globina são degradadas e voltam ao reservatório de aminoácidos. A protoporfirina é convertida em bilirrubina indireta, insolúvel em água e liga-se às proteínas, principalmente à albumina. A bilirrubina é captada pelos hepatócitos e conjugada com ácido glicurônico, transformando-se em bilirrubina direta, solúvel em água. Esta, em condições normais, é excretada pelas vias biliares, chegando ao intestino. Por ação bacteriana do trato gastrointestinal, a bilirrubina é metabolizada em mesobilirrubina, estercobilinogênio e urobilinogênio. Os dois últimos são incolores e sofrem oxidação, resultando em estercobilina e urobilina, respectivamente. Cerca de 50% do urobilinogênio formado no intestino é reabsorvido pela circulação entero-hepática e reexcretado pelo fígado. Pequenas quantidades são excretadas pelo rim, e a maior parte nas fezes. Qualquer alteração nesse mecanismo, seja pela maior quantidade de bilirrubina formada, seja por lesão hepática que impeça a excreção do urobilinogênio reabsorvido, causará aumento do urobilinogênio no sangue e excreção elevada pela urina.

A bilirrubina é pesquisada na urina com o reativo de Fouchet ou com tiras reagentes. A pesquisa por tiras reagentes baseia-se na reação de acoplamento,

em meio ácido, com sal diazônio estabilizado, com formação de um composto corado variando de rosado ao vermelho. A intensidade da cor é proporcional à concentração de bilirrubinas na amostra.

Como a bilirrubina é muito instável, a amostra de urina deve ser recente e mantida protegida da luz.

Cores atípicas na área reagente podem ser observadas em amostras que contenham metabólitos de drogas como tinturas de azo, nitrofurantoína, riboflavina e anilinas. Essa situação inviabiliza a pesquisa.

Elevadas concentrações de urobilinogênio, de fenotiazina e de clorpromazina podem causar resultados falso-positivos, e resultados falso-negativos podem ser causados por exposição prolongada da amostra à luz, concentrações elevadas de nitrito ou de ácido ascórbico.

Urobilinogênio

O urobilinogênio é detectado na urina com o reativo de Erlich ou pelas tiras reagentes com a reação de acoplamento com sal diazônio e a formação de pigmento de cor rosa.

De maneira semelhante à que ocorre na pesquisa de bilirrubinas, resultados falso-negativos podem ser causados pela exposição prolongada à luz, concentrações elevadas de nitrito, de ácido ascórbico e de formalina. Resultados falso-positivos podem ocorrer em urinas muito pigmentadas e na presença de metabólitos de alguns medicamentos como nitrofurantoína, riboflavina, fenazopiridina, ácido p-aminobenzoico, entre outros.

Em razão da baixa sensibilidade, essa técnica não é adequada para detectar redução ou ausência na excreção de urobilinogênio.

Esterase leucocitária

Algumas células, como os leucócitos granulócitos, possuem, no citoplasma, enzimas que catalisam a hidrólise dos ésteres, as esterases. Essas enzimas são liberadas quando ocorre degeneração celular, e sua pesquisa na urina pode ser utilizada como auxiliar para a avaliação de leucocitúria, mas, como outras células podem conter esterases, essa pesquisa não substitui o exame microscópico do sedimento urinário.

O princípio dessa pesquisa baseia-se na capacidade das esterases hidrolisarem um éster derivado do ácido aminado do pirazol, liberando derivados do hidroxipirazol, que reagem com um sal de diazônio, produzindo um complexo de cor violeta.

Leucócitos não granulócitos, como os linfócitos, não produzem esterase, portanto, nas linfocitúrias, a pesquisa será negativa e o limite de detecção varia de 5.000 a 15.000 leucócitos granulócitos por mL de urina.

Resultados falso-negativos podem ocorrer em amostras com densidade alta, com concentrações de glicose acima de 2 g/dL, de albumina acima de 0,5 g/dL e de ácido ascórbico acima de 25 mg/dL, ou que contenham concentrações elevadas de cefalexina, cefalotina, tetraciclina ou ácido oxálico. Reações falso-positivas podem ser observadas em amostras contaminadas por agentes oxidantes, como hipoclorito de sódio e formaldeído ou que contenham elevadas concentrações de antibióticos à base de imipenem, meropenem ou ácido clavulânico.

Pesquisa de nitritos

Algumas bactérias possuem a habilidade de reduzir nitratos derivados da dieta em nitritos, constituindo-se um recurso indireto para a detecção de bacteriúria. Como a maioria das bactérias Gram-negativas é capaz de reduzir nitratos a nitritos e a maioria das Gram-positivas não apresenta essa capacidade, um resultado positivo pode sugerir o tipo de bactéria presente.

O teste baseia-se na reação do nitrito com uma amina aromática, o ácido p-arsanílico ou a sulfanilamida, formando um composto diazônico, que reage com 1N-(1-naptil)-etilenodiamina ou com 3-hidróxi-1,2,3,4-tetraidrobenzil--(H)-quinolina, produzindo um complexo de cor rosa.

Para que essa reação ocorra, é necessário que as bactérias permaneçam em contato com o nitrato por algumas horas, portanto, o resultado só deve ser valorizado se for realizado em amostra de urina colhida após um período de, pelo menos, 2 horas após a última micção.

Bactérias que convertem nitrato em nitrito incluem Gram-negativas como *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Aerobacter* e *Salmonella*, além de algumas cepas de *Pseudomonas*, *Staphylococcus* coagulase-negativa e raras cepas de *Enterococcus*.

Resultados falso-negativos podem ser obtidos em indivíduos submetidos à dieta com baixo conteúdo de nitrato, com diurese elevada, em uso de antibióticos ou nos casos de bacteriúria por germes não produtores de nitrato-redutase. Amostras com densidade alta, pH acima de 6 e elevada concentração de ácido ascórbico, acima de 25 mg/dL, também podem fornecer resultados falso-negativos. Resultados falso-positivos podem ser observados em urinas nas quais o nitrito foi formado por contaminação secundária ou em urinas contendo corantes como o cloridrato de fenazopiridina (pyridium) ou beterraba.

Observações

O uso de tiras reagentes permite a avaliação mais rápida das características físicas e químicas da urina, inclusive no que se refere à presença de leucócitos, hemoglobina e bactérias, pelas pesquisas esterases leucocitárias, da ação peroxidásica e de nitritos, respectivamente, mas a metodologia não possui sensibilidade e especificidade suficientes para que as informações obtidas sejam consideradas conclusivas. Não há consenso sobre a conveniência de reportar o resultado dessas pesquisas, em especial, nos resultados do exame de urina de rotina.

Cada uma das substâncias pesquisadas na urina, assim como cada um dos métodos utilizados, possuem limitações que devem ser perfeitamente conhecidas pelos responsáveis pela rotina do exame. Dentre essas limitações, destaca-se, pela frequência, a presença de substâncias interferentes, que podem fornecer resultados falso-positivos ou falso-negativos. Podem ocorrer diferenças significativas na sensibilidade e na especificidade das fitas reagentes de diferentes procedências, bem como modificações no procedimento. Dessa forma, são indispensáveis a leitura atenta das instruções fornecidas pelo fabricante e a adesão às recomendações estabelecidas.

BIBLIOGRAFIA

1. Andriolo A, Bismarck ZF. Rins e vias urinárias. In: Andriolo A (org.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar – Unifesp/Escola Paulista de Medicina – Medicina Laboratorial. 2. ed. Barueri: Manole, 2008. cap. 27. p.243-66.
2. Bowers LD. Kinetic serum creatinine assay: 1. The role of various factors in determining specificity. Clin Chem. 1980;26:551-4.
3. Gray MR, Phillips E, Young DM, Price CP. Evaluation of a rapid specific ward based assay for creatinina in blood. Clin Nephrol. 1995;43(3):169-73.
4. Lamb E, Newman DJ, Price CP. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. cap. 24. p.797-835.
5. Oh MS. Evaluation of renal function, water, electrolytes and acid-base balance. In: McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. cap. 14. p.147-69.
6. Pugia MJ, Lott JA, Clark LW, Parker DR, Wallace JF, Willis TW. Comparison of urine dipsticks with quantitative methods for microalbuminuria. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35:693-700.
7. Sundberg MW, Becker RW, Esders TW, Figueras J, Goodhue CT. An enzymatic creatinine assay and a direct ammonia assay in coated thin films. Clin Chem. 1983;29(4):645-9.
8. Swain RR, Biggs SL. Positive interference with the Jaffe reaction by cephalosporin antibiotics. Clin Chem. 1977;23:1340-2.

8.7 Toxicologia

8.7.1. Drogas de abuso

INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, existe grande interesse pelo problema do uso de drogas. A discussão, que antigamente ficava restrita ao âmbito do sistema de saúde, para tratamento daqueles que apresentavam um padrão de uso elevado com consequências claras e de extrema gravidade para o indivíduo e a sociedade, ou no aspecto jurídico, pois a preocupação era o âmbito criminal, passou para outras esferas, como do trabalho.

No esteio das preocupações, surgem medidas que visam ao controle mais específico do problema, como a lei seca do trânsito, a norma RBAC n. 120 da aviação civil e as leis específicas sobre implantação de programas preventivos para prevenir o uso de drogas entre motoristas profissionais.

Fazer, então, o "diagnóstico" do uso dessas substâncias tornou-se a preocupação dos envolvidos com o problema, e o uso de dispositivos testes laboratoriais remotos (TLR) passa a ser interessante nesse sentido. Dispositivos portáteis, que dispensam grandes estruturas, podem ser uma alternativa tentadora. Assim, neste capítulo, discutem-se o uso e as limitações desses dispositivos.

INDICAÇÕES DE USO

O uso abusivo de substâncias é responsável por até 50% das entradas nos serviços de emergência nos EUA. Por essa razão, testes de drogas de abuso são oferecidos em uma variedade de configurações e incluem testes para substâncias que comumente são utilizadas para fins "recreativos", como opiáceos, cocaína, anfetaminas, canabinoides e benzodiazepínicos. Testes de rápida execução auxiliam os médicos com resultados precisos para avaliar e gerir os

pacientes. Testes de drogas de abuso podem ser utilizados em clínicas especializadas em tratamento da dor para avaliar a evolução da terapêutica e detectar o uso inadequado ou abusivo. Clínicas de desintoxicação, especializadas em acompanhamentos de usuários crônicos, também podem se beneficiar desses dispositivos.

O TAT (*turnaround time*) dos testes de toxicologia pode influenciar a quantidade de solicitações desse tipo de teste. Em um esforço para reduzir o TAT, alguns laboratórios optam em usar TLR para atingir um TAT de 1 hora ou menos. Um estudo demonstrou uma redução no TAT de 108 para 33 minutos quando o teste foi transferido do laboratório central para a beira do leito. A triagem de drogas usando TLR, no entanto, foi pelo menos duas vezes mais cara que o mesmo teste baseado no laboratório. Os TLR podem encorajar, ao longo do tempo, a solicitação de testes de drogas de abuso, o que leva, infelizmente, a um aumento de custos. No entanto, o aumento do custo pelo uso de TLR pode ser compensado pela redução na duração da estadia hospitalar, produzindo uma economia geral para o hospital.

TABELA 1 Vantagens e desvantagens dos testes de droga de abuso com os testes laboratoriais remotos (TLR)

Vantagens do TLR	Desvantagens do TLR
Melhor tempo de resposta	Introduz outra plataforma de testes com diferentes cortes e interferências
Resultados para muitos TLR para drogas de abuso são comparáveis com o laboratório central	Menu limitado
Deixa o laboratório central com menos demanda	*Kits* são mais caros
Permite decisões clínicas mais rápidas	Interpretação subjetiva do resultado do dispositivo
Permite acompanhamento mais próximo do paciente	O registro no prontuário é mais difícil, pois esse tipo de dispositivo, por vezes, não está integrado ao sistema do laboratório
Pode ser feito por pessoas externas ao laboratório	Exige treinamento específico quando utilizado por não laboratoristas

TIPOS DE AMOSTRAS

A urina é a amostra de escolha para a maioria dos dispositivos. A janela de detecção, via de regra, é de aproximadamente 2 a 3 dias. O volume necessário pode ser de algumas gotas a 30 mL, dependendo do dispositivo.

Para os testes de drogas de abuso, a urina tornou-se o material preferido, pois as drogas mais comuns podem ser detectadas por períodos mais longos do que no sangue. Além disso, a coleta de urina não exige flebotomia e é uma amostra estável, o que facilita a triagem para drogas de abuso, que pode ser realizada no local de trabalho para avaliar potenciais empregados e aqueles que executam trabalhos perigosos ou profissões que podem impactar a segurança pública.

Uma consideração para o teste de urina é que, quando ela se encontra visualmente turva ou contendo sedimento, pode exigir pré-centrifugação para evitar resultados falso-negativos. Além disso, os médicos devem estar cientes das técnicas de adulteração e possíveis variações pré-analíticas, como aquelas envolvendo variações de pH, da gravidade específica, do aroma e da aparência. Esses achados são indícios de tentativa de adulteração da urina.

Uma limitação séria do *screening* de drogas na urina usando-se TLR é que o menu de testes é restrito a algumas poucas drogas de abuso.

Fluido oral (saliva) é fácil de coletar, não invasivo e improvável de ser adulterado. O teste de saliva ainda evita o constrangimento de observar os pacientes que fornecem uma amostra de urina. Isso é particularmente importante se um observador do gênero adequado não está disponível para testemunhar a coleta de urina.

As drogas-mãe, e não os seus metabólitos, estão presentes na saliva, e a janela de detecção é diferente do que aquela para a urina. Por essa razão, as drogas podem ser detectadas mais cedo na saliva do que na urina. Assim, os resultados obtidos pela saliva podem refletir melhor o comprometimento atual do paciente.

Vários dispositivos de coleta de saliva estão disponíveis no mercado, e não há diferença, *a priori*, entre eles com relação ao desempenho.

No entanto, testes baseados em saliva têm várias desvantagens. O rastreio de drogas na saliva pode ser analiticamente difícil, porque os analitos estão presentes em concentrações mais baixas e os volumes de amostra são menores. Por exemplo, o fluido oral é um espécime pobre para a detecção de canabinoides. Há também os efeitos da contaminação oral e do pH, que podem influenciar os resultados do teste na saliva, portanto as variáveis pré-analíticas devem ser cuidadosamente consideradas. Em alguns casos, pacientes que abusam de estimulantes, como anfetaminas ou *ecstasy*, podem não ser capazes de fornecer uma amostra adequada. Finalmente, há pouca informação sobre interferências

vistas em testes baseados em saliva. A Tabela 2 compara as amostras, resumindo suas diferenças.

TABELA 2 Principais diferenças entre amostras de saliva e urina para análise toxicológica

Parâmetro	Saliva	Urina
Coleta	Não invasiva	Fere a privacidade
Analito principal	Droga-mãe	Metabólito
Concentração do analito	Baixa	Moderada a alta
Problemas potenciais	Contaminação oral	Tentativa de adulteração
Influência do pH	Sim	Sim

Outros tipos de amostras potenciais para testes de drogas de abuso incluem suor, cabelo, unha e mecônio.

Coleta de suor é pouco prática. Eliminação de drogas através da pele pode se arrastar por muitos dias, e a coleta é propensa à contaminação externa. Ainda, as concentrações podem variar dependendo do local de coleta.

Amostras que necessitem de extração complexa, como unhas e cabelos, são impraticáveis.

Ar expirado é utilizado para detecção de álcool e será discutido em capítulo específico.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Vários fabricantes desenvolveram ensaios que oferecem sensibilidade e especificidade semelhantes àquelas metodologias utilizadas pelos laboratórios centrais. Para esses ensaios, o desempenho é aceitável. Contudo, uma desvantagem comum em comparação aos testes de laboratório central é que os TLR apresentam um menu limitado de testes, como mencionado anteriormente.

A interpretação dos resultados também pode ser subjetiva, tornando o desempenho do teste operador-dependente. Além disso, documentação adequada do registro dos resultados nos pacientes pode ser problemática. O custo mais elevado também deve ser considerado na implementação desses testes.

A maioria dos dispositivos de testes baseia-se em imunoensaios, que empregam reações de aglutinação, anticorpos cromogênios ou fluorescentes, conjugados de drogas cromogênios ou fluorescentes.

A metodologia utilizada é a imunocromatografia. A fase sólida do imunoensaio consiste em um cartucho descartável com um ponto final visível no qual o analito-alvo migra ao longo de uma tira de cromogênio e compete com o anticorpo. Em uma localização específica, ocorre a reação com resultante perda ou formação de uma linha colorida. Dispositivos de diversos formatos incluem sondas, dispositivos de copo, cartões e fitas de plástico. Alguns dispositivos são de fase única, na qual a análise é feita no próprio recipiente de coleta. A migração do analito ocorre por capilaridade. Outros dispositivos requerem etapas de pipetagem e incubação.

Os anticorpos são concebidos para detectar uma droga específica (p.ex., metadona), um metabólito (p.ex., benzoilecgonina) ou uma classe de compostos (p.ex., os opiáceos). Os resultados qualitativos são determinados com base em uma concentração de calibrador específico. Os resultados positivos refletem uma concentração acima do ponto de corte do calibrador, enquanto os resultados negativos indicam concentrações inferiores às de corte e, portanto, não excluem a presença de uma droga ou do seu metabólito.Alguns dispositivos que dispõem de imunoensaios competitivos indicam a presença de uma droga ou classe específica de drogas na ausência de uma linha. Essa configuração exige maior atenção por parte do operador, pois é um pouco contraintuitiva, visto que a maioria dos testes utiliza o surgimento de uma linha, como a indicação de um teste positivo.

O dispositivo é composto por um conjugado de droga impregnado sobre uma membrana e um anticorpo livre revestido em micropartículas. Se a droga estiver presente em quantidade suficiente na amostra do paciente, ela vai se ligar ao anticorpo livre. A ligação do anticorpo livre com o conjugado de droga na membrana é subsequentemente inibida e nenhuma banda é formada.

A complexidade e a duração dos ensaios variam. Tipicamente, os resultados podem ser obtidos em menos de 15 minutos. No entanto, alguns dispositivos requerem 15 a 30 minutos.

Dispositivos mais completos para análise de urina trazem tiras reagentes que dosam creatinina e medem a temperatura das amostras na tentativa de evitar adulterações.

DESEMPENHO ANALÍTICO

O desempenho analítico, incluindo sensibilidade, especificidade, exatidão, precisão e ponto de corte de dispositivos, foi abordado em vários estudos.

A maioria dos estudos sugere que se trata de um método confiável para triagem de drogas de abuso, comparável aos imunoensaios automatizados e aos do padrão-ouro, à cromatografia em fase gasosa/espectrometria de massa (GC/MS).

No entanto, algumas inconsistências foram observadas e não são de todo inesperadas. Para fins clínicos, pequenas diferenças de desempenho não são clinicamente importantes. No entanto, o laboratório deve informar aos clínicos que imunoensaios para drogas, efetuados tanto por testes remotos quanto no laboratório central são testes de triagem qualitativos e todos os resultados devem ser confirmados por um teste definitivo, usando outra técnica, como GC/MS ou cromatografia de alta frequência (HPLC/MS).

Reações cruzadas ocorrem nos diversos dispositivos de testes remotos por causa das diferenças de especificidade do anticorpo, a qual também varia dentro de uma classe de drogas; e cada droga dentro da classe requer uma concentração diferente de anticorpos para desencadear um resultado positivo. Além disso, os anticorpos podem ser concebidos para reagirem de forma cruzada com o metabólito da droga para permitir uma janela maior de detecção, o que modifica o perfil de reatividade com o composto original. Certos anticorpos podem também reagir de forma cruzada com medicamentos fora da classe estudada, levando a resultados falso-positivos.

Cada classe de droga tem suas particularidades. Quando se pesquisa uma classe de droga única, por exemplo, cocaína ou maconha, o teste deve ser dimensionado para a pesquisa da droga-mãe e alguns poucos metabólitos mais representativos. Usando o exemplo da cocaína, além de ser passível de detecção pelo teste o dispositivo, pode também detectar ecgonina e benzoilecgonina. Entretanto, o problema torna-se mais complexo quando se trata de opioides/opiáceos ou anfetaminas. Para facilitar a organização das limitações, resumem-se as orientações para cocaína, maconha, opioides/opiáceos e anfetaminas nas Tabelas 3 a 6.

TABELA 3

Teste cocaína: especificidade alta
Testes de cocaína reagem principalmente com a cocaína e seu principal metabólito, a benzoilecgonina
Esses testes têm baixa reatividade cruzada com outras substâncias
Muito específico na predição de uso de cocaína

(continua)

TABELA 3 *(continuação)*

Teste cocaína: especificidade alta
Urina do paciente pode testar positivo por até 2 a 3 dias
Não há semelhança estrutural da benzoilecgonina e cocaína com outras "caínas"
Reações cruzadas são pouco prováveis
Um resultado positivo, na ausência de uma explicação médica, deve ser interpretado como uso deliberado
Armadilhas nas dosagens de cocaína
Não têm sido raros, mas documentados, casos de testes positivos por beber chá feito das folhas de coca
Os pacientes devem ser aconselhados a não usar o chá de coca
Os produtos que contêm cocaína e/ou relacionados com metabólitos são ilegais de acordo com o Drug Enforcement Administration e a Food And Drug Administration

TABELA 4

THC: maconha: moderada especificidade
Confiabilidade razoável
Resultado positivo: Marinol® para o controle de náuseas e vómitos e estimulante de apetite
Resultado falso-positivo: pantoprazol
Cuidado com pacientes que usam produtos de cânhamo: óleo, sementes, fibras
Armadilhas nas dosagens de maconha
Inalação passiva • Em condições extremas (p.ex., é possível bafejar na face de um indivíduo e levá-lo a tornar-se positivo para maconha) • Mas isso não ocorre sem o conhecimento do paciente
Maconha medicinal

TABELA 5 Armadilhas nas dosagens de drogas opioides cuidados necessários

Testes de opiáceos são muito responsivos para a morfina e para a codeína e não distinguem o que está presente
Mostram baixa sensibilidade para os opioides semissintéticos e sintéticos, como oxicodona
Uma resposta negativa não exclui o uso de oxicodona ou metadona
Reação cruzada com compostos estruturalmente não relacionados com o composto de padronização • Antibióticos: quinolonas (p.ex., levofloxacina e ofloxacina) podem causar resultados falso-positivos para opiáceos por imunoensaios comuns, apesar da não similaridade óbvia estrutural com morfina
Detecção de uma droga particular por um imunoensaio de classe de droga depende de: • semelhança estrutural do fármaco ou dos seus metabólitos com o composto utilizado para a normalização • concentração da droga/do metabólito em comparação com o composto de padronização • capacidade de imunoensaios para detecção de opioides sintéticos ou semissintéticos, como a metadona ou o oxicodona, varia entre os ensaios em razão de diferentes padrões de reatividade cruzada
Metadona, embora seja um opioide, não desencadeia um resultado positivo de imunoensaio opioide, a menos que em teste específico para metadona
No caso de oxicodona, mesmo em grandes concentrações na urina, pode não ser detectada

TABELA 6 Armadilhas nas dosagens de anfetaminas de baixa especificidade

• Testes de anfetamina/metanfetamina têm alta incidência de reação cruzada • Detectam outras aminas simpaticomiméticas, como efedrina e pseudoefedrina • Não preditivo para anfetamina/metanfetamina • Podem ser necessários mais testes
Resultados positivos podem ser um desafio em virtude das semelhanças estruturais: • muitas prescrições e produtos de venda livre, incluindo dieta, descongestionantes e certas drogas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson • conhecimento de fontes potenciais de anfetaminas e metanfetaminas pode evitar má interpretação dos resultados

MENU DE TESTES

Não há uma normatização específica sobre quais analitos devem ser cobertos pelos dispositivos oferecidos no mercado.

Embora o menu de testes varie para cada fabricante, um painel que geralmente é oferecido inclui os testes listados pelo Instituto Nacional de Abuso de Drogas dos EUA (NIDA) conhecido como painel 5 (inclui anfetaminas, opiáceos, canabinoides, fenciclidina e cocaína). O painel NIDA 5, normalmente, não satisfaz os requisitos em ambientes hospitalares, porém se mostra bastante adequado para a coleta em empresas, pois são as drogas de abuso mais comuns.

No ambiente hospitalar, o departamento de emergência, para poder avaliar e gerir adequadamente casos de intoxicação, requer antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, acetaminofeno, salicilatos e etanol. A falta de dispositivos que executem o painel de base exigido pelo serviço de emergência reflete a ênfase dos fabricantes em testes de drogas de abuso com interesse médico-legal, em vez do interesse em toxicologia clínica necessário para auxiliar na gestão médica do paciente.

Ainda assim, vários painéis diferentes oferecem configurações que incluem anfetaminas, metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepínicos, cocaína, metadona, opiáceos, fenciclidina, propoxifeno, antidepressivos tricíclicos, canabinoides e acetaminofeno.

INTERPRETAÇÃO E REGISTRO DOS RESULTADOS

A interpretação dos resultados e sua documentação são importantes, especialmente no âmbito do atendimento rápido ao paciente. Ao contrário das plataformas automatizadas, nesse tipo de teste, a maioria dos passos é operador-dependente, incluindo a aplicação de amostra, o tempo de reação e a interpretação visual de um ponto final.

Como dito anteriormente, na maioria dos dispositivos de drogas de abuso, a ausência ou presença de uma linha indica que uma droga está presente no limiar definido ou acima dele, e mesmo uma linha tênue deve ser interpretada como válida, seja em dispositivos cuja presença de linha indique resultado positivo ou cuja ausência de linha indique resultado positivo. Além disso, o tempo de leitura do resultado gira em torno de 5 a 10 minutos e, se um operador prolonga demais o tempo de leitura, resultados falsos podem ser obtidos.

A leitura dos resultados é visual, o que dificulta avaliações e comparações, sendo prejudicada a análise da variabilidade tanto inter como intraobservador.

A maior parte dos dispositivos é multianalito, e a leitura atenta dos resultados evita erros de laudo e erros de transcrição.

São dispositivos não interfaceáveis que levam a problemas com gerenciamento de dados. Dependendo do desenho do processo de coleta, leitura e análise, o tempo economizado pode ser perdido na transcrição, no registro e na disponibilização dos resultados. Os registros médicos, pelo anteriormente exposto, devem ter especial atenção, pois a entrada de dados passa normalmente nesses casos por uma via diferente daquela da maior parte dos analitos. Mecanismos de checagem devem, portanto, ser reforçados.

As questões envolvendo o controle de qualidade são tratadas no capítulo 4.

Os resultados de relatórios devem trazer maior quantidade de informações. A precisão e a confiabilidade dos testes remotos para drogas de abuso podem ser melhoradas por meio do fornecimento de comentários interpretativos para ilustrar diferenças na sensibilidade e na especificidade do teste e facilitar a sua interpretação. Captura da imagem do resultado mostrado pelo dispositivo e sua liberação no laudo podem ser alternativas na facilitação de sua compreensão.

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Uma possível vantagem, com exceção de conveniência, é que o teste de origem não gera registro dos resultados, garantindo a privacidade do paciente. No entanto, as consequências sociais de um resultado falso-positivo quando um membro da família é testado deve ser considerado.

Muitas vezes, em processos de coleta de exame, por exigência de norma legal, é exigida a coleta sob procedimentos de cadeia de custódia, que é constituída de um conjunto de procedimentos que visam a manter a integridade e a inviolabilidade da amostra durante todo seu processo de análise. Começa na coleta e termina na liberação dos laudos e no armazenamento de dados.

Os dispositivos de testes remotos podem ser usados dentro de um procedimento sob cadeia de custódia. A coleta deve ser feita na presença de testemunhas, em ambiente que propicie privacidade ao paciente, auxiliado por indivíduo do mesmo gênero. A identificação deve ser positiva, com documento de identificação com foto, por exemplo. O registro do processo deve documentar não só o que foi feito, mas também quem o realizou. O acesso ao processo deve ser restrito, sendo permitido somente aos funcionários treinados e designados. No caso de testes remotos, uma alternativa interessante seria o registro da imagem produzida pelo dispositivo, por exemplo, fotografá-lo e anexar a imagem ao laudo.

Uma questão importante é que esteja bem claro o objetivo do exame: obter avaliação com finalidade pericial ou clínica. Se o objetivo é somente clínico no acompanhamento de pacientes, os procedimentos de cadeia de custódia podem ser dispensados. No entanto, nesse cenário (de coletas com objetivo clínico), não é permitida a liberação com finalidade pericial, fato que deve ser apontado no laudo, deixando claro que aquele laudo não se presta a esse fim.

BIBLIOGRAFIA

1. de la Torre R, Domingo-Salvany A, Badia R, Gonzàlez G, McFarlane D, San L, et al. Clinical evaluation of the Triage analytic device for drugs-of-abuse testing. Clin Chem. 1996;42(9):1433-8.
2. George S, Braithwaite RA. Use of on-site testing for drugs of abuse. Clin Chem. 2002;48(10):1639-46.
3. Haller CA, Stone J, Burke V, Branch J, Chen K, Gross S. Comparison of an automated and point of-care immunoassay to GC-MS for urine oxycodone testing in the clinical laboratory. J Anal Toxicol. 2006;30(2):106-11.
4. Heit HA, Gourlay DL. Urine drug testing in pain medicine. J Pain Symptom Manage. 2004;27(3):260-7.
5. Hicks JM. Point-of-care testing: is it a must in pediatrics? Clinical Biochemistry. 2011;44:516-17.
6. Hicks JM, Haeckel R, Price CP, Lewandrowski K, Wu AH. Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium. Clin Chim Acta. 2001;303(1-2):1-17.
7. Holm-Hansen C, Tong G, Davis C, Abrams WR, Malamud D. Comparison of oral fluid collectors for use in a rapid point-of-care diagnostic device. Clin Diagn Lab Immunol. 2004;11(5):909-12.
8. Leino A, Loo BM. Comparison of three commercial tests for buprenorphine screening in urine. Ann Clin Biochem. 2007;44(Pt 6):563-5.
9. Leino A, Saarimies J, Grönholm M, Lillsunde P. Comparison of eight commercial on-site screening devices for drugs-of-abuse testing. Scand J Clin Lab Invest. 2001;61(4):325-31.
10. Lewandrowski K, Flood J, Finn C, Tannous B, Farris AB, Benzer TI, et al. Implementation of point-of-care rapid urine testing for drugs of abuse in the emergency department of an academic medical center: impact on test utilization and ED length of stay. Am J Clin Pathol. 2008;129(5):796-801.
11. Manchikanti L, Atluri S, Trescot AM, Giordano J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: tools, techniques and utility. Pain Physician. 2008;11(2 Suppl):S155-80.
12. Manchikanti L, Malla Y, Wargo BW, Cash KA, Pampati V, Damron KS, et al. Protocol for accuracy of point of care (POC) or in-office urine drug testing (immunoassay) in chronic pain patients: a prospective analysis of immunoassay and liquid chromatography tandem mass spectometry (LC/MS/MS). Pain Physician. 2010;13(1):E1-E22.

13. Mastrovitch TA, Bithoney WG, DeBari VA, Nina AG. Point-of-care testing for drugs of abuse in an urban emergency department. Ann Clin Lab Sci. 2002;32(4):383-6.
14. Moody DE, Fang WB, Andrenyak DM, Monti KM, Jones C. A comparative evaluation of the instant-view 5-panel test card with OnTrak TesTcup Pro 5: comparison with gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol. 2006;30(1):50-6.
15. Phillips JE, Bogema S, Fu P, Furmaga W, Wu AH, Zic V, et al. Signify ER Drug Screen Test evaluation: comparison to Triage Drug of Abuse Panel plus tricyclic antidepressants. Clin Chem Acta. 2003;328(1-2):31-8.
16. Pil K, Verstraete A. Current developments in drug testing in oral fluid. Ther Drug Monit. 2008;30(2):196-202.
17. Poklis A, Poklis JL, Tarnai LD, Backer RC. Evaluation of the Triage PPY on-site testing device for the detection of dextropropoxyphene in urine. J Anal Toxicol. 2004;28(6):485-8.
18. Melanson SE. Drug-of-abuse testing at the point of care. Clin Lab Med. 2009;29(3):503-9.
19. Schwartz JG, Hurd IL, Carnahan JJ. Determination of tricyclic antidepressants for ED analysis. Am J Emerg Med. 1994;12(5):513-6.
20. Silva OA, Yonamine M. Drug abuse among workers in Brazilian regions Rev. Saúde Pública. 2004;38(4).
21. Taylor EH, Oertli EH, Wolfgang JW, Mueller E. Accuracy of five on-site immunoassay drugs-of-abuse testing devices. J Anal Toxicol. 1999;23(2):119-24.
22. Taylor EH, Pizzo P. Evaluation of the DrugCheck 9 on-site immunoassay test cup according to a standard method validation protocol. J Anal Toxicol. 2004;28(3):190-7.
23. Tomaszewski C, Runge J, Gibbs M, Colucciello S, Price M. Evaluation of a rapid bedside toxicology screen in patients suspected of drug toxicity. J Emerg Med. 2005;28(4):389-94.
24. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. Pain Physician. 2006;9(1):1-39.
25. Valentine JL, Komoroski EM. Use of a visual panel detection method for drugs of abuse: clinical and laboratory experience with children and adolescents. J Pediatr. 1995;126:135-40.
26. Watson I, Bertholf R, Hammett-Stabler C, et al. Drugs and ethanol. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry, 2006.
27. Watson I. Clinical drug testing at the point of care. 2.ed. Washington (DC): AACC Press, 2004.

28. Wu AH, Mckay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. Clin Chem. 2003;49(3):357-79.
29. Wu AH, Wong SS, Johnson KG, Callies J, Shu DX, Dunn WE, et al. Evaluation of the triage system for emergency drugs-of-abuse testing in urine. J Anal Toxicol. 1993;17(4):241-5.
30. Yang JM, Lewandrowski KB. Urine drugs of abuse testing at the point-of-care: clinical interpretation and programmatic considerations with specific reference to the Syva Rapid Test (SRT). Clin Chim Acta. 2001;307(1-2):27-32.
31. Zhang Y, Kwong TC. Utilization management in toxicology. Clin Chim Acta. 2014;427:158-66.

8.7.2. Etanol

INTRODUÇÃO

O ETANOL É a substância psicoativa de maior consumo no Brasil. O quadro de intoxicação é bem conhecido, partindo desde um estado de desinibição comportamental (que pode ser confundido com euforia), passando por dificuldades de julgamento, inibição de reflexos, dificuldades motoras, progredindo até torpor e coma.

O etanol é bem absorvido pelo trato digestório (80% no intestino delgado e o restante no estômago) e, após absorção em jejum, o pico plasmático ocorre entre 30 e 90 minutos. Ele atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária. O consumo crônico é hepatotóxico.

Seu metabolismo é realizado no fígado, formando acetaldeído, em decorrência da ação enzimática das quais as principais são a desidrogenase alcoólica, a catalase e o sistema oxidativo microssomal. A taxa de metabolismo está em torno de 13 a 25 mg/dL/hora, podendo chegar a 50 mg/dL/hora em etilistas, o que significa que o etanol é metabolizado a uma taxa de 0,015% de concentração no sangue por hora. Assim, uma pessoa com uma concentração de 0,08% não terá nenhum álcool mensurável na corrente sanguínea dentro de 5 horas e meia após a ingesta da última dose, tornando inútil o teste em ar expirado.

A diminuição da capacidade de desempenhar funções cruciais cotidianas, como conduzir veículos e processar informações, tem início com alcoolemias baixas, e a maioria dos indivíduos encontra-se significativamente debilitada com uma alcoolemia de 0,5 g/L. O risco relativo de se envolver em um acidente fatal como condutor é de quatro a dez vezes maior para motoristas com alcoolemia entre 0,5 e 0,7 g/L, se comparados com motoristas sóbrios.

Com a publicação da Lei n. 11.705/2008 e do Decreto n. 6.488/2008, o Brasil passou a fazer parte da lista de países que proíbem a ingestão de álcool por motoristas. A Lei Seca prevê penalidades aos condutores de veículos que apresentem qualquer quantidade de etanol no sangue.

TIPOS DE AMOSTRAS

Sob o ponto de vista dos testes laboratoriais remotos (TLR), a amostra de escolha para analisar etanol é o ar expirado com o uso de etilômetro, como será descrito a seguir.

Amostras de sangue são as mais específicas para diagnóstico de exposição ao etanol, porém impraticáveis sob aspecto metodológico. Amostras de urina também apresentam o mesmo problema, com o agravante de mostrar uma exposição passada e também sendo difícil a quantificação da exposição. No entanto, o álcool pode ser detectado na urina por várias horas após a última tomada.

Um marcador novo, a etilglucuronida, pode estender a janela de detecção do teste para 3 a 4 dias.

INDICAÇÕES DE USO

O exame é útil para avaliar a exposição ao etanol, mas não permite por vezes determinar o estado de embriaguez. Para essa finalidade, além do exame clínico, recomenda-se a dosagem da substância no sangue ou o uso do etilômetro. Quando há necessidade de coletar amostra de sangue, não se deve utilizar antisséptico à base de álcool na antissepsia pré-punção venosa; a clorexidina aquosa é indicada para realizar essa higiene (não utilizar um frasco que já estiver em uso).

Quando se utiliza urina como amostra, de maneira geral, o teste pode permanecer positivo por 12 a 18 horas após o consumo de etanol. A concentração de etanol na urina, na fase pós-absortiva, é cerca de 1,3 vez maior em relação ao sangue. No entanto, nesses casos, o resultado significa que o paciente ingeriu álcool etílico, mas não é possível estabelecer as consequências comportamentais dessa exposição.

ETILÔMETROS

Os etilômetros podem ser utilizados como método de triagem e confirmatórios.

São dispositivos para análise de etanol (álcool etílico) em amostras de ar expirado, na forma de TLR. Seu uso tem sido popularizado especialmente por

forças policiais com sentido coercitivo contra o indivíduo que dirige veículo sob a influência de álcool.

O uso de etilômetros, no Brasil, é regulamentado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro), órgão responsável pela metrologia legal no país, e é destinado a medidas administrativas e/ou legais, fugindo daquilo a que os laboratórios estão habituados (promoção da saúde).

Esse cenário começou a mudar na ocasião da publicação de norma específica de segurança na aviação (RBAC 120), segundo a qual o etilômetro passa a ser instrumento integrante de programa de prevenção ao uso de substâncias psicoativas. Assim, o dispositivo deve ser considerado mais uma ferramenta a ser usada e gerenciada.

O primeiro problema passa a ser, então, definir a maneira como integrar um equipamento que tem seu controle de uso e desempenho totalmente diversos dos empregados comumente dentro de um laboratório clínico.

Para resolver esse impasse, sugerem-se a familiarização e a instrumentalização das equipes envolvidas com a operação do equipamento. O grupo estará apto a dar todo o suporte no seu manuseio e poderá usar os dados colhidos para gerenciamento de seus programas junto às empresas.

Equipamentos validados

Como mencionado anteriormente, os etilômetros diferem da normatização e das práticas comuns aos instrumentos de uso diagnóstico, por isso é preciso considerar a legislação vigente, ou seja, as normas do Inmetro que regulamentam e avaliam o equipamento.

De modo geral, o Inmetro dispõe de requisitos técnicos mínimos que um dispositivo deve ter, bem como exige avaliação de calibração inicial do modelo a ser produzido ou importado. Com base nesse critério, torna-se liberada a comercialização dos aparelhos.

Todo aparelho comercializado deve passar por uma avaliação metrológica inicial, em que é verificada sua calibração, e cada aparelho recebe um selo de conformidade com validade de 1 ano. Após esse período, o procedimento deve ser repetido para revalidação do selo. Essa incumbência no Estado de São Paulo está a cargo do Instituto de Pesos e Medidas (Ipem).

Neste capítulo, são citados somente equipamentos aprovados pelo Inmetro, visto que é o único órgão que regulamenta o setor, constituindo única salvaguarda jurídica, bem como também é a forma que mais se aproxima dos critérios do sistema de qualidade.

Os modelos aprovados pelo Inmetro estão relacionados na Tabela 1.

TABELA 1 Equipamentos validados pelo Inmetro

Dispositivo	Método	Portabilidade	Impressão/conexão
Alco-Sensor IV INTOXIMETERS INC	Célula eletroquímica	Sim	Sim/sim
Alcotest 7410 Plus Dräger	Célula eletroquímica	Sim	Sim/sim
BAF-110 LPC	Célula eletroquímica	Sim	Sim/não
BAF-300 LPC	Célula eletroquímica	Sim	Sim/sim
Intoxilyzer 400 CMI	Célula eletroquímica	Sim	Sim/não
SERES 679-E SERES	Absorção de radiação infravermelha	Não	Sim/sim

Metodologias de medição

Dois modos de medição são usados nos aparelhos disponíveis: célula eletroquímica e absorção de radiação infravermelha.

A medição eletroquímica (método mais recomendado pela literatura) consiste na diferença de potencial eletroquímico causado pelo etanol em um diodo de ouro e platina.

Na medida de radiação infravermelha, a amostra é aquecida e é feita leitura espectrofotométrica na faixa infravermelha.

Falso-positivos podem ocorrer em indivíduos cetóticos ou com medição logo em seguida ao uso de álcool.

Descrição dos equipamentos

De modo geral, os equipamentos contam com dispositivos que garantem a adequação do ensaio, além dos exigidos pela normatização. Todos os aparelhos dispõem de sistemas que mostram que eles foram zerados antes do próximo ensaio e do fluxo mínimo aceitável para a leitura.

As manutenções dos equipamentos seguem protocolos semelhantes entre si. A vida média da célula de leitura gira em torno de duas mil determinações,

que podem variar conforme a incidência de etanol (números de testes positivos) sobre elas.

A verificação de conformidade anual feita pelo Ipem-SP tem o mesmo custo para qualquer tipo de aparelho e é independente da manutenção feita pelo fornecedor.

Na aquisição desse tipo de equipamento, alguns cuidados são sugeridos: dar preferência aos equipamentos com bocal descartável, com válvula de retenção da saliva (que evita contaminação das células) e antirrefluxo, que obriga fluxo único do ar expirado dentro do aparelho; e alguns equipamentos contam com boa conectividade, o que facilita o gerenciamento dos resultados e a comunicação com os sistemas de laboratório.

BIBLIOGRAFIA

1. Wu AH, Mckay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. Clin Chem. 2003;49(3):357-79.
2. Cabarcos P, Álvarez I, Tabernero MJ, Bermejo AM. Determination of direct alcohol markers: a review. Anal Bioanal Chem. 2015 May 3.
3. Lewandrowski K, Flood J, Finn C, Tannous B, Farris AB, Benzer TI, et al. Implementation of point-of-care rapid urine testing for drugs of abuse in the emergency department of an academic medical center: impact on test utilization and ED length of stay. Am J Clin Pathol. 2008;129(5):796-801.
4. Watson I, Bertholf R, Hammett-Stabler C, et al. Drugs and ethanol. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry, 2006.
5. Bendtsen P, Hultberg J, Carlsson M, Jones AW. Monitoring ethanol exposure in a clinical setting by analysis of blood, breath, saliva, and urine. Alcohol Clin Exp Res. 1999;23(9):1446-51.
6. Kelleher DC, Renaud EJ, Ehrlich PF, Burd RS. Guidelines for alcohol screening in adolescent trauma patients: a report from the Pediatric Trauma Society Guidelines Committee. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(2):671-82.
7. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Portaria Inmetro n. 006, de 17 de janeiro de 2002.
8. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Portaria Inmetro n. 202, de 04 de junho de 2010.
9. Ridder TD, Ver Steeg BJ, Laaksonen BD. Comparison of spectroscopically measured tissue alcohol concentration to blood and breath alcohol measurements. Journal of Biomedical Optics. 2009;145.

10. Department of Transportation National Highway Traffic Safety Administration. Highway safety programs; conforming products list of screening devices to measure alcohol in bodily fluids. Federal Register. 2009;74(239).
11. Carvalho DG, Leyton V. Avaliação das concentrações de álcool no ar exalado: considerações gerais. Ver Psiq Clín. 2000;27(2).
12. Silva OA, Yonamine M. Drug abuse among workers in Brazilian regions Rev Saúde Pública. 2004;38(4).

8.7.3. Intoxicação exógena

INTRODUÇÃO

As exposições a substâncias químicas, as superdosagens medicamentosas e a utilização de substâncias com fins abusivos são situações extremamente frequentes e que costumam surpreender o médico plantonista em emergências e prontos-socorros no Brasil. Nem sempre o diagnóstico é simples, pois, em um grande número de casos, o agente tóxico é desconhecido ou o paciente não colabora com a história clínica. Dessa forma, o diagnóstico sindrômico das intoxicações, ou seja, por meio dos sinais e dos sintomas apresentados, é a forma que o médico dispõe para atingir seu objetivo e tratar adequadamente o paciente. Manter uma lista de antídotos utilizados no tratamento, bem como dos sintomas presentes nas intoxicações mais comuns no Brasil, é uma maneira fácil de auxiliar no processo de diagnóstico. Diante desse cenário, as principais síndromes tóxicas e seu quadro clínico são abordados neste capítulo.

As exposições a substâncias potencialmente tóxicas são extremamente frequentes tanto em adultos quanto em crianças em todo o mundo. A maior parte dessas exposições, entretanto, resulta em nenhum sintoma ou apenas em sinais e sintomas leves, geralmente autolimitados e que requerem apenas o tratamento domiciliar ou ambulatorial. A principal faixa etária na qual ocorrem as intoxicações está entre 0 e 14 anos de idade, sendo que mais da metade encontra-se na faixa até os 4 anos.

Mesmo assim, o emergencista, o intensivista ou mesmo o clínico em seu dia a dia terão de decidir e orientar o paciente e seus familiares se aquela exposição é perigosa ou não e tomar a decisão de manter o paciente em casa, interná-lo no hospital ou mesmo indicar internação em UTI, dependendo da gravidade e do prognóstico daquela intoxicação.

Aqui, será feita a tentativa de se abordar as causas mais frequentes de intoxicação no Brasil e a importância da inclusão de intoxicação no diagnóstico diferencial de várias patologias. A ideia é que este texto sirva de referência para a rápida consulta e a tomada de decisão, mas também incentive o leitor a buscar informações mais aprofundadas sobre o tema.

SINTOMAS GERAIS DO PACIENTE SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO À TOXICANTES

No pronto-socorro ou mesmo na clínica, os pacientes nem sempre têm o diagnóstico de intoxicação exógena claramente definido. O ideal seria que o paciente ou um de seus acompanhantes pudessem informar, na entrada, que o paciente ingerira a folha de uma planta chamada *Dieffenbachia picta* (nome científico da planta "Comigo-ninguém-pode"), mas, no Brasil, a informação costuma chegar com algum nome popular ou simplesmente com a queixa de que ele "ingeriu a planta da folha verde".

Então, o diagnóstico é realmente difícil, o que obriga o profissional, mesmo quando não houver histórico de exposição a substâncias químicas, a suspeitar de intoxicação exógena principalmente quando o paciente estiver apresentando sinais ou sintomas de:

- depressão do sistema nervoso central com ou sem coma;
- arritmias cardíacas ou outros distúrbios cardíacos de início súbito;
- edema pulmonar;
- crises convulsivas;
- hipotensão severa ou choque;
- acidose metabólica;
- hipoglicemia severa;
- alterações comportamentais, agitação, alucinações.

As possibilidades de exposição às substâncias químicas, incluindo medicamentos e drogas de abuso, são inúmeras, e os quadros clínicos são bastante diferentes, entretanto, algumas exposições produzem sintomas comuns.

Se a história não puder realmente indicar do que se trata, o exame clínico permitirá definir hipóteses diagnósticas baseadas em síndromes toxicológicas ou síndromes tóxicas.

PRINCIPAIS SÍNDROMES TÓXICAS

Algumas intoxicações por substâncias químicas apresentam sinais e sintomas comuns, o que permite que sejam agrupadas didaticamente em "síndromes", facilitando a identificação de possíveis agentes causais. Mokleshi descreve treze grupos de sinais e sintomas, caracterizados como síndromes tóxicas que estão listadas a seguir.

Síndrome anticolinérgica

Compreende sinais como midríase, visão turva, febre, pele seca, diminuição do peristaltismo intestinal (íleo), retenção urinária, taquicardia, hipertensão, agitação psicomotora, psicose, coma, convulsões e mioclonias. Pode ocorrer nas intoxicações por anti-histamínicos, atropina, baclofeno, benzotropina, antidepressivos tricíclicos, fenotiazínicos, propantelina, escopolamina e tri-hexafenidil (artane).

Síndrome colinérgica

O paciente pode apresentar sialorreia, lacrimejamento, incontinência urinária, diarreia, cólicas, vômitos, fraqueza muscular, aumento da secreção brônquica, bradicardia e miose. É comum nas intoxicações por pesticidas inibidores das colinesterases, como carbamatos e organofosforados, e nas superdosagens por fisostigmine e pilocarpina.

Síndrome beta-adrenérgica

Caracteriza-se pela presença de taquicardia, hipertensão e tremores, presentes nas superdosagens de albuterol, cafeína, terbutalina e teofilina.

Síndrome alfa-adrenérgica

O paciente pode apresentar sinais como hipertensão, bradicardia e midríase. Pode ocorrer nas exposições a doses elevadas de fenilpropanolamina e fenilefrina.

Síndromes beta e alfa-adrenérgicas

Algumas substâncias podem atuar nos dois receptores, produzindo uma miscelânea dos sinais descritos anteriormente, como hipertensão, taquicardia, midríase e ressecamento de mucosas. As principais substâncias incluem anfetaminas, cocaína, efedrina, fenciclidina e pseudoefedrina.

Síndrome sedativo-hipnótica

Inclui sinais como sonolência variável e coma, confusão mental, fala "pastosa" e distúrbios respiratórios com apneia. Vários agentes depressores do sistema nervoso central (SNC), como anticonvulsivantes, antipsicóticos, barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol e opiáceos, podem ser os responsáveis.

Síndrome alucinógena

Apresenta alucinações, psicoses, pânico, febre, midríase, hipertermia e sinestesias que podem ser causados por intoxicações por anfetaminas, maconha, cocaína, ácido lisérgico (LSD) e fenciclidina (pode apresentar miose).

Síndrome extrapiramidal

O paciente apresenta rigidez generalizada e tremores, opistótono, trismo, hiper-reflexia e coreoatetose. Geralmente, é causada por haloperidol, fenotiazínicos, risperidona e metoclopramida.

Síndrome narcótica

Inclui alteração mental, respiração lenta, miose, bradicardia, hipotensão, hipotermia e diminuição do peristaltismo intestinal e é mais frequente nas intoxicações por opiáceos e opioides, dextrometorfano e propoxifeno.

Síndrome serotoninérgica

Caracterizada por irritabilidade, hiper-reflexia, diarreia, sudorese, hiperemia, febre, trismo, tremores e mioclonias. Os principais agentes envolvidos incluem fluoxetina, meperidina, paroxetina, sertralina, trazodone e clomipramina.

Síndrome epileptogênica

O paciente pode apresentar hipertermia, hiper-reflexia, tremores, convulsões. Geralmente, é associada a intoxicações por estricnina, nicotina, organoclorados, lidocaína, cocaína, xantinas, isoniazida, hidrocarbonetos clorados, anticolinérgicos, cânfora e fenciclidina.

Síndrome por solventes

Caracteriza-se por letargia, confusão, cefaleia, inquietação, incoordenação e despersonalização. Os agentes envolvidos são principalmente hidrocarbonetos, acetona, tolueno, naftaleno, tricloroetano e hidrocarbonetos clorados.

Síndrome da desacloplação da fosforilação oxidativa

Apresenta sinais como hipertemia, taquicardia e acidose metabólica. É mais frequente nas intoxicações por fosfeto de alumínio (fosfina), salicilatos, 2,4-diclorofenol, dinitrofenol, glifosato, fósforo, pentaclorofenol e fosfato de zinco.

Em resumo, Goldfrank sugere um algoritmo para o início do tratamento do paciente com suspeita de intoxicação, mas com agente desconhecido (Figura 1).

O tratamento do paciente gravemente intoxicado inclui as seguintes etapas:

- avaliação inicial clínica;
- prevenção e diminuição da absorção do toxicante;
  - lavagem gástrica;
  - emese;
  - carvão ativado;
  - laxantes;
- administração de antagonistas e antídotos;
- medidas de suporte;
- correção de distúrbios associados;
- aumento da excreção do toxicante;
- internação em unidade de terapia intensiva, se necessário.

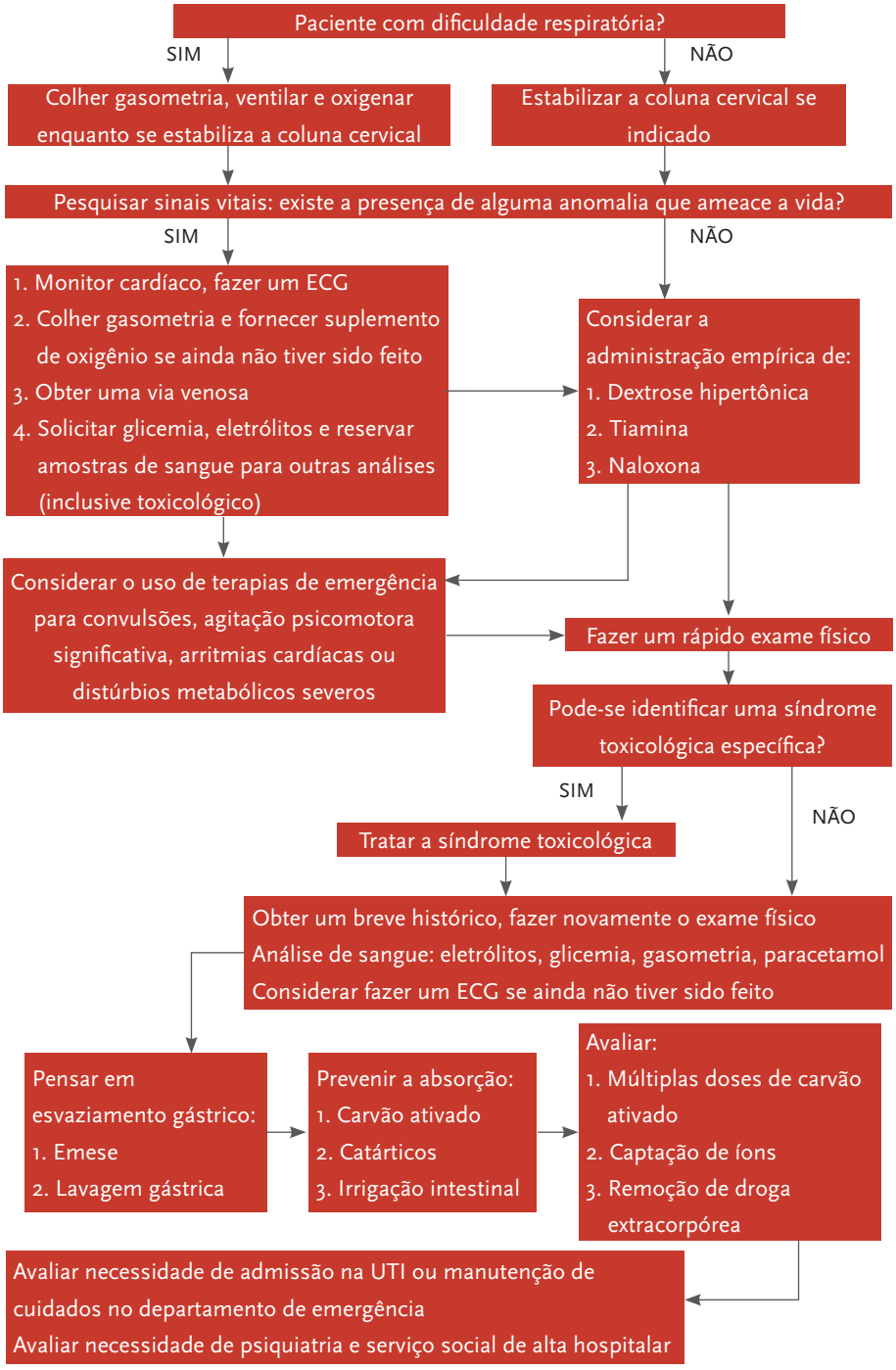

Paciente com dificuldade respiratória?
SIM
NÃO
Colher gasometria, ventilar e oxigenar enquanto se estabiliza a coluna cervical
Estabilizar a coluna cervical se indicado
Pesquisar sinais vitais: existe a presença de alguma anomalia que ameace a vida?
SIM
NÃO
1. Monitor cardíaco, fazer um ECG
2. Colher gasometria e fornecer suplemento de oxigênio se ainda não tiver sido feito
3. Obter uma via venosa
4. Solicitar glicemia, eletrólitos e reservar amostras de sangue para outras análises (inclusive toxicológico)
Considerar a administração empírica de:
1. Dextrose hipertônica
2. Tiamina
3. Naloxona
Considerar o uso de terapias de emergência para convulsões, agitação psicomotora significativa, arritmias cardíacas ou distúrbios metabólicos severos
Fazer um rápido exame físico
Pode-se identificar uma síndrome toxicológica específica?
SIM
NÃO
Tratar a síndrome toxicológica
Obter um breve histórico, fazer novamente o exame físico
Análise de sangue: eletrólitos, glicemia, gasometria, paracetamol
Considerar fazer um ECG se ainda não tiver sido feito
Pensar em esvaziamento gástrico:
1. Emese
2. Lavagem gástrica
Prevenir a absorção:
1. Carvão ativado
2. Catárticos
3. Irrigação intestinal
Avaliar:
1. Múltiplas doses de carvão ativado
2. Captação de íons
3. Remoção de droga extracorpórea
Avaliar necessidade de admissão na UTI ou manutenção de cuidados no departamento de emergência
Avaliar necessidade de psiquiatria e serviço social de alta hospitalar

FIGURA 1 Algoritmo de abordagem de paciente com suspeita de intoxicação.

ECG: eletrocardiograma.

Fonte: Goldfrank, 2006.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen HY, Everitt ZM, Judd AT. Haloperidol, Monograph for UK National Poisons Information Service, 1986. Disponível em: <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/haloperi/ukpid24.htm>.
2. Brasil, Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) Casos Registrados de Intoxicação Humana e Envenenamento. Brasil, 2003. Disponível em <http://www.fiocruz.br/sinitox/sinitox_principal_2003.htm>. (Acesso em: mai 2008.)
3. Dart RC, Goldfrank LR, Chyka PA. Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidote in the United States. Annals of Emergency Medicine. 2000;36(2):126-32.
4. Goldfrank LR. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8.ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
5. Graff S. Intoxicações exógenas. In: Sociedade Brasileira de Clínica Médica (org.). Programa de Atualização em Medicina de Urgência (PROURGEN). Sistema de Educação Médica Continuada a Distância. Porto Alegre: Artmed/Panamericana, 2008. p.89-135.
6. Graff S. Noções de toxicologia clínica. In: Prado C, Ramos J, Valle R (eds.). Atualização terapêutica. São Paulo: Artes Médicas, 2007.
7. Lopes AC, Graff S. Fundamentos da toxicologia clínica. São Paulo: Atheneu, 2006.
8. Mokleshi B, Leiken JB, Murray P. Adult toxicology in critical care. Part I: general approach to the intoxicated patient. Chest. 2003;123:577-92.
9. Mokleshi B, Leiken JB, Murray P. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisonings. Chest. 2003;123:897-922.
10. Watson W, Litovitz T, Klein-Schwartz W, Rodgers G, Youniss J, Reid N, et al. 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. The American Journal of Emergency Medicine. 2004;22(5):335-404.

8.8 Oncologia

8.8.1. Cânceres de próstata, bexiga, colorretal e de mama

INTRODUÇÃO

Existem várias situações que podem justificar a necessidade da realização de testes laboratoriais remotos (TLR) em serviços especializados em oncologia. Nesses locais, com frequência, são administrados quimioterápicos potencialmente nefrotóxicos e o conhecimento imediato dos níveis de creatinina sérica pode agilizar o atendimento, garantindo a segurança do paciente. Alguns dispositivos laboratoriais remotos permitem a estimativa rápida do número de neutrófilos no sangue periférico. Se essa informação for obtida ao lado do paciente com câncer, haverá maior segurança na decisão de ser ou não realizada uma sessão de quimioterapia, bem como auxílio na conduta sobre a necessidade ou não de administração de fator de crescimento mieloide, por exemplo.

Essas duas situações demonstram que a utilização de TLR na clínica oncológica pode contribuir para a tomada de decisão clínica, melhorar a qualidade de atendimento e reduzir a morbidade e a mortalidade.

A seguir, são apresentadas algumas aplicações mais específicas dos TLR em oncologia.

CÂNCER DA PRÓSTATA

Câncer da próstata é o mais comum e a segunda causa de morte por câncer entre os homens norte-americanos, sendo responsável por cerca de 40 mil óbitos por ano. No Brasil, segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), durante o ano de 2014, foram realizados 68.800 novos diagnósticos e, em 2012, ocorreram 13.354 mortes por esse tipo de câncer.

Apesar dessas estatísticas, há dúvidas se a triagem populacional deve ser estimulada. Estudos, como os desenvolvidos por Labrie et al., no Canadá, e Hugosson et al., na Suécia, evidenciaram redução significativa no número de mortes em grupos submetidos a programas que incluíam, além do acompanhamento médico periódico, a realização do toque retal e a dosagem do antígeno prostático específico (PSA).

O PSA foi descrito em 1971 por Hara et al. sendo, posteriormente, caracterizado como uma glicoproteína com 240 aminoácidos, peso molecular de 34 KDa, com ação enzimática equivalente à das proteases e pertencendo à família das calicreínas. Em 1979, foram descritos os primeiros testes imunoenzimáticos sensíveis para quantificar o PSA com limite de detecção entre 0,1 e 0,2 ng/mL. Os testes laboratoriais atualmente disponíveis, baseados em anticorpos monoclonais, possuem sensibilidade analítica de 0,003 ng/mL.

A dosagem da concentração sérica do PSA, o exame digital retal, a ultrassonografia e a biópsia prostática transretal são os recursos diagnósticos para a detecção do câncer de próstata.

Um dos TLR para a dosagem do PSA em soro ou plasma é o PSA One Step Teste®, um ensaio imunocromatográfico em fase sólida. O PSA presente no soro reage com partículas de látex coloidal conjugadas com anticorpos monoclonais específicos antiPSA. Esse complexo de partículas coloidais + anticorpo + PSA migra por cromatografia até a zona de reação, na qual existem anticorpos contra PSA fixados. Os complexos coloidais reagem com esses anticorpos, fazendo aparecer uma linha rósea, dependendo da quantidade de PSA presente nas partículas. A sensibilidade analítica do PSA One Step Test® é de 4 ng/mL, o que consitui grande limitação prática para o diagnóstico primário de câncer da próstata.

CÂNCER DE BEXIGA

Nos Estados Unidos, são realizados mais de 55 mil novos diagnósticos de câncer de bexiga a cada ano, sendo responsáveis por cerca de 12 mil óbitos. No Brasil, segundo os dados do Inca, em 2014, foram realizados 8.940 novos diagnósticos e ocorreram 3.300 mortes por esse tipo de câncer.

Os procedimentos para o diagnóstico e o monitoramento do câncer de bexiga incluem exames de imagem, citologia urinária, cistoscopia e biópsia. Os exames de imagem permitem que sejam analisadas as estruturas das vias urinárias do ponto de vista anatômico. A citologia urinária tem a finalidade de

identificar a presença de células neoplásicas eventualmente descamadas. Esses dois procedimentos são minimamente invasivos, sendo que os exames de imagem requerem o uso de equipamentos sofisticados e de alto custo, por exemplo, tomógrafos computadorizados e aparelhos de ressonância magnética. A citologia urinária é muito dependente da competência do microscopista. A cistoscopia, por sua vez, é invasiva e requer equipamentos e profissionais altamente qualificados. A biópsia, em geral, é um procedimento complementar à cistoscopia e também demanda equipamentos especializados e profissionais com grande experiência. O diagnóstico definitivo é realizado pelo resultado da biópsia. Uma característica desse tipo de neoplasia é sua elevada taxa de recorrência, maior que 75%, em 5 anos, o que faz com que procedimentos de monitoração tenham de ser realizados em curtos períodos.

Uma abordagem possível para o diagnóstico e a monitoração do câncer de bexiga é a pesquisa de substâncias liberadas na urina pelas células neoplásicas, os chamados marcadores tumorais bioquímicos. Dessa forma, diferentemente dos marcadores tumorais bioquímicos circulantes, cuja pesquisa é realizada no soro, a pesquisa ou dosagem dos marcadores tumorais associados ao câncer de bexiga é realizada na urina. Dada a praticidade da coleta de urina e o desenvolvimento de TLR, o diagnóstico precoce e a monitoração desse tipo de câncer têm sido facilitados.

Podem ser relatados quatro tipos distintos de TLR: NMP-22 – NMP22 BladderChek®, BTA – Bladder Tumor-Associated Antigen®, Immunocyt® e UroVysion®.

Proteína de matriz nuclear (*nuclear matrix protein* – NMP-22)

O princípio do teste NMP-22 BladderChek® é a detecção de uma proteína específica do aparelho mitótico nuclear denominada *nuclear matrix protein 22*, que aparece em concentrações elevadas na urina em grande número de pacientes com câncer de bexiga. A elevação dessa proteína ocorre em praticamente todos os tipos de cânceres de bexiga, notadamente naqueles originários de células transicionais, que se constituem no tipo mais comum dentre esses cânceres.

Estudos clínicos têm demonstrado que níveis elevados após a cirurgia para a retirada do tumor podem predizer a recorrência do tumor em 70% dos pacientes, enquanto 86% dos pacientes que apresentam concentração pós-operatória baixa permanecem sem evidência clínica da doença. Alguns estudos têm demonstrado que o teste de NPM-22 possui maior sensibilidade que a

citologia urinária, 55% e 15,8%, respectivamente, mas possui menor especificidade comparada à citologia, 85,7% e 99,2%, respectivamente.

Esse TLR utiliza dois anticorpos monoclonais em uma tira de reagente e possui correlação de 95% com o ensaio imunoenzimático tradicional. São descritos cerca de 35% de resultados falso-positivos, o que limita a aceitação do seu uso na rotina clínica para diagnóstico primário. Infecções do trato urinário são as principais causas de falso-positivos, e até 50% dos pacientes apresentam concentrações superiores ao ponto de corte. Apesar dessa desvantagem, alguns autores propuseram o seu uso como um substituto da citologia para a monitoração de pacientes já tratados, tendo em vista sua elevada sensibilidade. Em uma revisão sistemática da eficácia comparativa desses dois exames, Mowatt et al. encontraram sensibilidade de 70% para NMP-22, em comparação com 40% para a citologia, e especificidade de 81% e 97%, respectivamente. Ainda que alguns autores concordem que a medição desse marcador possa espaçar o período entre duas cistoscopias, a maioria considera que ele não é um teste que possa substituir a cistoscopia.

É importante lembrar que, como ocorre com outros marcadores tumorais, a sensibilidade e a especificidade diagnósticas são dependentes do tamanho e do estádio do tumor.

Antígeno tumoral associado ao tumor de bexiga (*tumor associated antigen* – BTA STAT® e BTA TRAK®)

O Bladder Tumor-Associated Antigen® é um exame que detecta uma proteína específica presente na urina, denominada antígeno associado ao tumor de bexiga. Esse antígeno corresponde ao fator H do complemento e às proteínas a ele relacionadas. O fator H desempenha papel importante na ativação do complemento pela via alternativa, protegendo o organismo contra danos celulares. Níveis elevados dessa proteína têm sido observados em uma variedade de tumores vesicais e entendidos como um mecanismo de escape das células neoplásicas às defesas imunológicas.

O teste BTA STAT® detecta os antígenos CFH e CFHrp de modo semiquantitativo, utilizando anticorpos monoclonais duplos e imunocromatografia. Possui sensibilidade geral cerca de 60 e 90% para tumores superficiais invasivos, respectivamente, com especificidade de 72%. Resultados falso-positivos são encontrados em pacientes com infecção do trato urinário, nefrite e litíase renal.

O teste BTA TRAK® detecta os mesmos antígenos identificados pelo BTA STAT®, mas por ensaio imunoenzimático, o que permite sua quantificação.

Como ocorre com os demais marcadores tumorais, a sensibilidade é dependente do estádio do tumor. Budman et al. relatam sensibilidade entre 52 e 78% com BTA STAT® e entre 51 e 100% com BTA TRAK®. A especificidade dos dois métodos está entre 69 e 87% e 73 e 92%, respectivamente. Também nesse teste são encontradas elevadas taxas de resultados falso-positivos em pacientes com doenças geniturinárias não neoplásicas, como glomerulonefrite, litíase e infecção urinária. Não é um marcador específico para câncer da bexiga e tem sido observado que cerca de 30% dos pacientes com tumores renais têm concentração BTA na urina superior ao ponto de corte de 14 U/mL.

Vários autores têm sugerido que esse ensaio possa substituir a citologia, por apresentar maior sensibilidade, apesar de várias causas de falso-positivos terem sido observadas, como trauma geniturinário ou infecção do trato urinário, mas há consenso de que esse teste não pode substituir a cistoscopia no acompanhamento do paciente já tratado.

Immunocyt®

O Immunocyt® detecta a presença de mucina e do antígeno carcinoebriônico, substâncias frequentemente encontradas em elevada concentração em células neoplásicas.

UroVysion®

O UroVysion®, diferentemente dos testes anteriormente descritos, procura identificar alterações cromossômicas, que são frequentes em células cancerosas.

CÂNCER COLORRETAL

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais comum, com estimativa mundial de 1 milhão de novos casos a cada ano, metade dos quais será fatal. No Brasil, segundo os dados fornecidos pelo Inca, 32.600 novos diagnósticos ocorreram em 2014 e, em 2012, essa família de tumores foi responsável por 13.587 mortes.

A aplicação de técnicas, como a colonoscopia e a detecção de sangue oculto nas fezes, diminuiu a mortalidade de 59% nos anos de 1950 para 46% na década de 1980. Testes genéticos também contribuem com essa redução pela identificação de familiares em situação de risco, associados ou não à polipose.

Cerca de 40 a 50% dos tumores colorretais recidivam, fazendo com que a monitoração do paciente já tratado seja mandatória.

Um total de 95% dos tumores são adenocarcinomas, e CEA é o marcador de escolha. A inclusão de outros marcadores, como CA19-9, CA50 e CA195, tem sido sugerida, embora eles forneçam pouca informação adicional durante o acompanhamento.

O exame de pesquisa de sangue oculto nas fezes é recurso efetivo para a detecção precoce do câncer colorretal. Numerosos estudos realizados durante longos períodos, com grande número de participantes, justificam esse procedimento. Com base nessas evidências, as sociedades científicas e numerosas agências de saúde recomendam a pesquisa anual de sangue oculto nas fezes para pessoas com mais de 50 anos de idade.

De forma geral, os produtos disponíveis possuem sensibilidade analítica de 50% com 0,3 mg Hb/g de fezes, podendo chegar a 100% com 1,0 mg Hb/g de fezes. A sensibilidade clínica é dependente do tamanho da lesão, sendo de 32% para todos os adenomas, de 53% para os adenomas com dimensões iguais ou maiores do 1 cm e de 86% para o câncer colorretal.

CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o processo neoplásico mais diagnosticado em mulheres, sendo a segunda causa de morte por câncer, perdendo apenas para o de pulmão. O National Cancer Institute (NCI) estima que mais de 230 mil mulheres norte-americanas foram diagnosticadas com câncer de mama em 2013 e cerca de 40 mil morreram em decorrência dessa doença. Os dados brasileiros fornecidos pelo Inca relatam que houve 57.120 novos diagnósticos em 2014 e que, em 2012, ocorreram 13.645 mortes em razão dessa neoplasia.

Na tentativa de se realizar diagnósticos mais precoces e de reduzir a mortalidade por esse tipo de câncer, foram estabelecidos diversos programas de triagem baseados em mamografia. Estudos recentes sugerem que a mamografia pode estar associada a risco aumentado de câncer de mama induzido por radiação; há evidências de que esse método diagnóstico propicie excesso de resultados falso-positivos e, consequentemente, excesso de tratamentos inadequados. Por ser um exame desconfortável, muitas mulheres decidem não o realizar, mesmo quando ele está disponível, fazendo com que a triagem seja pouco efetiva para o diagnóstico precoce. As limitações da triagem baseada em mamografia têm estimulado a busca de novos recursos laboratoriais que permitam o diagnóstico precoce do câncer de mama.

As possibilidades diagnósticas da análise do ar expirado têm se ampliado além daquelas aplicações clássicas do teste da ureia para a detecção de

Helicobacter pylori e do óxido nítrico para a monitoração da gravidade da asma brônquica. Estudos clínicos têm demonstrado a utilidade da identificação de biomarcadores voláteis em outras doenças, como câncer do pulmão e tuberculose pulmonar.

Especificamente em relação ao câncer de mama, alguns compostos orgânicos voláteis aparentemente resultantes do aumento do estresse oxidativo e da indução do citocromo P450 presentes no ar expirado têm sido propostos como auxiliares na interpretação de mamografias anormais, podendo ser considerados biomarcadores de câncer, com relativa especificidade.

Diversos pesquisadores demonstraram a relevância da detecção desses biomarcadores em pacientes portadoras de câncer de mama utilizando uma variedade de metodologias, incluindo espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa, "narizes" eletrônicos e até cães farejadores.

Phillips et al. descreveram um teste respiratório para a quantificação desses compostos, utilizando cromatografia gasosa e espectrometria de massas, sendo possível o reconhecimento da presença ou ausência de câncer da mama com elevada precisão. Com base nesses resultados, o mesmo grupo de pesquisadores descreveu a utilização de um TLR inicialmente desenvolvido para a detecção de biomarcadores de tuberculose pulmonar, para a identificação dos compostos orgânicos voláteis presentes no ar expirado de pacientes portadoras de câncer de mama. O teste utiliza um cromatógrafo a gás portátil para a análise do ar expirado, podendo, portanto, ser considerado um TLR. O tempo entre o início da coleta do ar e a conclusão da análise é de 6 minutos. Com esse recurso, foi possível a identificação de mulheres com câncer de mama com 79% de precisão e distinguir entre mamografias normais e anormais com precisão de 83% e entre as biópsias de mama identificadas como positivas ou negativas para câncer, com 78% de precisão. A precisão do TLR utilizando ar expirado foi comparável com a obtida pela mamografia digital, que é de 78%.

A diferença fundamental entre os testes é que a mamografia detecta alterações anatômicas, enquanto o teste do ar expirado identifica alterações metabólicas.

De qualquer forma, é importante enfatizar que, sempre que os resultados forem obtidos por metodologias alternativas às utilizadas classicamente pelos laboratórios clínicos, os profissionais de saúde envolvidos devem estar cientes das características dos métodos utilizados e, principalmente, de suas limitações para a correta interpretação dos resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Ackerson K, Preston SD. A decision theory perspective on why women do or do not decide to have cancer screening: systematic review. Journal of Advanced Nursing. 2009;65:1130-40.
2. Agarwal PK, Black PC, Kamat AM. Considerations on the use of diagnostic markersin management of patients with bladder cancer. World J Urol. 2008;26:39-4.
3. Amann A, Corradi M, Mazzone P, Mutti A. Lung cancer biomarkers in exhaled breath. Expert review of molecular diagnostics. 2011;11:207-17.
4. American Society of Clinical Oncology policy statement update, genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol. 2003;21:2397-406.
5. Andriolo A. Marcadores tumorais bioquímicos circulantes. In: Guimarães JRQ. Manual de oncologia. v.1. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda., 2004. p.663-73.
6. Blanchard K, Colbert JA, Puri D, Weissman J, Moy B, Kopans DB, et al. Mammographic screening: patterns of use and estimated impact on breast carcinoma survival. Cancer. 2004;101(3):495-507.
7. Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2008;2:212-21.
8. Consedine NS, Magai C, Krivoshekova YS, Ryzewicz L, Neugut AI. Fear, anxiety, worry, and breast cancer screening behavior: a critical review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(4):501-10.
9. D'Amico A, Di Natale C, Falconi C, Martinelli E, Paolesse R, Pennazza G, et al. Detection and identification of cancers by the electronic nose. Expert Opinion on Medical Diagnostics. 2012;6:175-85.
10. Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM, Enfield DL. Clinical evaluation of the BTA Trak assayand comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. Urology. 1997;50(6):882-7.
11. Fritsche HA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Bladder Cancer. NACB: Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic Bladder Cancer (3H). 2006;1-17.
12. Gordon, RT, Schatz CB, Myers LJ, Kosty M, Gonczy C, Kroener J, et al. The use of canines in the detection of human cancers. J Altern Complement Med. 2008;14(1):61-7.
13. Gupta MK, Arciaga R, Bukowski R, Gaur PK. CA195, a new sensitive monoclonalantibody defined marker for pancreatic cancer. J Tumor Marker Oncol. 1987;2:201-6.
14. Hara M, Inorre T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. Nippon Hoigaku Zasshi. 1971;25:322-4.
15. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. Cancer. 2004;100(7):1397-405.

16. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. (Acesso em: abr 2015.)
17. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC, Pijnappel RM, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. Eur Radiol. 2010;20(11):2547-56.
18. Jorgensen KJ Mammography screening. Benefits, harms, and informed choice. Danish Medical J. 2013;60:4614.
19. Tumor markers in gastrointestinal cancers. EGTM recommendations. European Group on Tumour Markers. Anticancer Res. 1999;19:2811-5.
20. Labrie F, et al. Decrease of prostate cancer death by screening: first data from the Quebec prospective and randomized study. The Prostate. 1999;2:83-91.
21. Leyh H, Marberger M, Conort P, Sternberg C, Pansadoro V, Pagano F, et al. Comparison of the BTA stat test with voidedurine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. Eur Urol. 1999;35(1):52-6.
22. Mangler M, Freitag C, Lanowska M, Staeck O, Schneider A, Speiser D. Volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with breast cancer in a clinical setting. Ginekol Pol. 2012;83(10):730-6.
23. Menendez V, Filella X, Alcover JA, Molina R, Mallafre JM, Ballesta AM, et al. Usefulness of urinary nuclear matrixprotein 22 (NMP22) as a marker for transitional cell carcinoma of the bladder. Anticancer Res. 2000;20(2B):1169-72.
24. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, N'Dow J, et al. Systematic review of the clinical effectiveness andcost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection of bladder cancer. Health Technol Assess. 2010;14(4):1-331, iii-iv.
25. National Cancer Institute. Breast cancer. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>.
26. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P, et al. Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force. AHRQ Web M&M. Report Nº 10-05142-EF-1, 2009.
27. Patterson SG, Bayer CW, Hendry RJ, Sellers N, Lee KS, Vidakovic B, et al. Breath analysis by mass spectrometry: a new tool for breast cancer detection? Am Surg. 2011;77(6):747-51.
28. Peng G, Hakim M, Broza YY, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. Br J Cancer. 2010;103(4):542-51.
29. Phillips M, Basa-Dalay V, Blais J, Bothamley G, Chaturvedi A, Modi KD, et al. Point-of-care breath test for biomarkers of active pulmonary tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2012;92(4):314-20.

30. Phillips M, Altorki N, Austin JH, Cameron RB, Cataneo RN, Greenberg J, et al. Prediction of lung cancer using volatile biomarkers in breath. Cancer Biomark. 2007;3(2):95-109.
31. Phillips M, Beatty JD, Cataneo RN, Huston J, Kaplan PD, Lalisang RI, et al. Rapid point-of-care breath test for biomarkers of breast cancer and abnormal mammograms. PLoS One. 2014;9(3):e90226.
32. Phillips M, Cataneo RN, Saunders C, Hope P, Schmitt P, Wai J. Volatile biomarkers in the breath of women with breast cancer. J Breath Res. 2010;4(2):026003.
33. Phillips M, Cataneo RN, Condos R, Ring Erickson GA, Greenberg J, La Bombardi V, et al. Volatile biomarkers of pulmonary tuberculosis in the breath. Tuberculosis (Edinb). 2007;87(1):44-52.
34. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer, screening. N Engl J Med. 2005;353(17):1773-83.
35. Raitanen MP; FinnBladder Group. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer, results from FinnBladder studies. World J Urol. 2008;26(1):45-50.
36. Sequeira S, Rathod S. Point of care testing: a step into the future year. MEDLAB, Issue 1, 2014.
37. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008;54:11-79.
38. Syhre M, Manning L, Phuanukoonnon S, Harino P, Chambers ST. The scent of Mycobacterium tuberculosis–part II breath. Tuberculosis (Edinb). 2009;89(4):263-6.
39. Weller D, et al. English pilot of bowel cancer screening: an evaluation of the second round. Final Report to the Dept of Health; 2006.
40. Xu Y, Lee H, Hu Y, Huang J, Kim S, Yun M. Detection and identification of breast cancer volatile organic compounds biomarkers using highly-sensitive single nanowire array on a chip. J Biomed Nanotechnol. 2013;9(7):1164-72.

8.9 Medicina intensiva

8.9.1. Análise de gases sanguíneos e eletrólitos

ASPECTOS HISTÓRICOS

Descoberta do transporte de gases pelo sangue

Desde a Antiguidade, sábios como Hipócrates, Aristóteles, Erasistratus de Cós e Galeno intuíam a importância dos "humores que fluíam", com destaque para a circulação corpórea, o carreamento de ar dos pulmões para o coração e a potente bomba representada pelo ventrículo esquerdo nesse sistema, assim como as artérias e as veias. No entanto, acreditavam que havia uma comunicação entre os lados direito e esquerdo do coração, crença que perdurou até o século XVI.

Em 1553, Servetus descreveu a importância dos capilares no nível pulmonar para as trocas gasosas, o que o levou a ser condenado à morte.

Em 1628, William Harvey descreveu, do ponto de vista anatômico, o sistema circulatório, citando a circulação do sangue pelos pulmões. A descoberta foi confirmada pelo microscopista italiano Malpighi em 1694, por meio da demonstração do bombeamento do sangue do ventrículo direito para a circulação pulmonar e daí ao ventrículo esquerdo.

Robert Hooke comprovou que a traqueia promovia um fluxo contínuo de ar para os pulmões e confirmou a hipótese de Richard Lower acerca da arterialização do sangue nos pulmões. Em 1680, Robert Boyle estabeleceu que a inspiração profunda promovia a entrada de um elemento vital para o organismo juntamente com o ar, consolidando o conhecimento sob a ótica anatômica.

Somente no século seguinte seria desvendado o mistério das trocas gasosas. Os trabalhos de Joseph Black, em 1754, comprovaram a presença do gás carbônico no ar exalado, o qual se denominou ar fixo, que se apresentava aquecido e possuía características ácidas.

Em 1772, Carl W. Scheele descobriu o oxigênio. Em 1774, Joseph Priestley demonstrou que o gás carbônico era essencial para a combustão, a respiração e o crescimento dos vegetais.

Em 1777, Lavoisier, juntamente com Laplace, associando os trabalhos de Priestley aos de Black, concluíram que no ar havia dois componentes químicos distintos: o respirável (oxigênio) e o ar fixo (não respirável). Este último, estava presente igualmente na combustão do carvão, assim como na respiração. Lavoisier demonstrou ainda que com o oxigênio gerava-se o CO_2 e a água, rendendo a mesma quantidade de calor por unidade de oxigênio consumido.

Em 1799, Sir Humprey Davy confirmou, pela primeira vez, que o oxigênio e o gás carbônico estavam presentes no sangue. Após 38 anos, Gustav Magnus comprovou que o sangue arterial continha maior conteúdo de oxigênio que CO_2, levando-o a concluir que o CO_2 era formado durante a circulação. Também demonstrou que as trocas gasosas aconteciam nos pulmões, enquanto a oxidação e a geração de calor aconteciam no corpo. No entanto, não se conheciam as ligações químicas, nem era possível medir a solubilidade desses gases no sangue. A afinidade do oxigênio pela hemoglobina em baixas pressões seria confirmada em 1857 por Lothar Meyer. Em 1865, Ludwig concluiu que nos pulmões havia secreção ativa de CO_2 e O_2, mas Pflüger (1872) acreditava que as trocas gasosas ocorriam por difusão. Essa polêmica perdurou por alguns anos, até que, em 1901, a teoria da difusão dos gases foi comprovada por August e Marie Krogh.

Descoberta do papel da hemoglobina no transporte de oxigênio

Desde Menghini, no início do século XVIII, sabia-se que os eritrócitos continham um conteúdo considerável de ferro maior que no plasma. Somente em 1808, Berzelius conseguiria isolar a proteína denominada globina, a partir dos glóbulos vermelhos, separando-a da porção colorida. Anos depois, Johanes Mulder caracterizou quimicamente essa porção colorida, denominando-a de hematina e demonstrando sua afinidade pelo oxigênio.

Em 1862, essa molécula foi denominada de hemoglobina por Hoppe-Seyler, após a definição do seu espectro de cor e a comprovação de que, em combinação com o oxigênio, poderia formar o complexo oxiemoglobina.

Em 1878, Bert, estudando animais expostos a diferentes pressões barométricas e determinando o conteúdo de oxigênio no sangue, estabeleceu os efeitos fisiológicos da pressão do ar nos seres vivos.

O efeito Bohr, isto é, o efeito do gás carbônico na curva de dissociação da oxiemoglobina só seria relatado em 1904 no trabalho de Albert Hasselbalch e

August Krogh. O experimento deixou claro que a dissociação da oxiemoglobina também era afetada pelo pH, pela força iônica e pela temperatura da solução.

A estrutura química da molécula de hemoglobina e as possíveis mudanças conformacionais só foram definidas na década de 1940, graças aos trabalhos de Linus Pauling e Max Perutz. Desde então, descobriu-se que as desordens genéticas que afetavam essa molécula prejudicavam o transporte de oxigênio, produzindo danos na sobrevida das hemácias.

Descoberta dos conceitos do equilíbrio acidobásico

A produção de CO_2, a partir da fermentação e da respiração, era conhecida desde a Idade Média, mas a relação com álcalis foi descoberta no século XVIII. A alcalinidade do sangue foi descoberta por Rouelle no final do mesmo século. Em 1877, Friedrich Walter estabelece a tese acerca da relação entre a alcalinidade do sangue e o conteúdo de CO_2.

Em 1907, Henderson investigou a relação entre bicarbonato na dissolução do CO_2 e o seu papel como tampão de ácidos fixos. Assim, ele reescreveu as leis de ação das massas para ácidos fracos e seus sais ao perceber que, quando ácidos eram adicionados ao sangue, os íons H^+ reagiam com o bicarbonato gerando CO_2, sendo excretado pelos pulmões e minimizando o aumento da acidez.

Após 10 anos, Hasselbalch adaptou a lei das massas para o gás carbônico, descrevendo a famosa equação de Henderson-Hasselbalch, um marco contemporâneo no estudo do equilíbrio acidobásico.

FISIOLOGIA DO EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO

Acidose e alcalose

O metabolismo celular produz elementos ácidos que tendem a modificar a concentração dos íons hidrogênio nos meios intra e extracelulares. A manutenção do pH sanguíneo dentro dos limites compatíveis com os processos vitais do organismo depende de uma série de mecanismos bioquímicos, sendo os principais os sistemas tampão, a eliminação do ácido carbônico pelos pulmões e a eliminação de íons hidrogênio pelos rins. Os principais sistemas tampão do organismo são: bicarbonato/ácido carbônico, fosfato, proteínas e hemoglobina.

O valor de referência do pH sanguíneo situa-se no intervalo de 7,35 a 7,45, e valores inferiores a 7,35 definem um quadro denominado acidose, e aqueles acima de 7,45, alcalose. A acidose e a alcalose podem ser caracterizadas como respiratória ou metabólica, conforme os critérios descritos a seguir:

Acidose: pH < 7,35

- respiratória: elevação da pressão parcial de CO_2 (PCO_2);
- metabólica: redução do HCO_3.

Alcalose: pH > 7,45

- respiratória: redução da PCO_2;
- metabólica: elevação do HCO_3.

A Tabela 1 descreve as alterações observadas nos níveis de pH, PCO_2 e HCO_3 nos quadros de acidose e alcalose.

A Tabela 2 descreve as alterações primárias observadas na acidose e na alcalose e as respostas compensatórias do organismo visando ao reequilíbrio do pH.

TABELA 1 Alterações observadas nos quadros de acidose e alcalose

Distúrbios respiratórios	Distúrbios metabólicos
Acidose respiratória O aumento da PCO_2 diminui o pH PCO_2 > 45 mmHg pH < 7,35	Acidose metabólica A redução do HCO_3 diminui o pH HCO_3 < 22 mEq/L pH < 7,35
Alcalose respiratória A redução da PCO_2 eleva o pH PCO_2 < 35 mmHg pH > 7,45	Alcalose metabólica O aumento do HCO_3 eleva o pH HCO_3 > 26 mEq/L pH > 7,45

TABELA 2 Alterações primárias observadas na acidose e na alcalose e as respectivas respostas orgânicas compensatórias

Distúrbio metabólico	Alteração primária	Resposta compensatória
Acidose	↓ HCO_3	↓ PCO_2
Alcalose	↑ HCO_3	↑ PCO_2
Distúrbio respiratório		
Acidose	↑ PCO_2	↑ HCO_3
Alcalose	↓ PCO_2	↓ HCO_3

Ânion *gap*

No organismo, a soma das cargas negativas dos ânions deve ser igual à soma das cargas positivas dos cátions, mantendo-se assim a eletroneutralidade. O íon sódio responde pela maior parte da carga positiva, e o bicarbonato, pela parte negativa. Assim, para que se mantenha a eletroneutralidade, quando ocorre a queda do bicarbonato, ocorre um aumento do cloreto e vice-versa. Assim, a diferença entre os íons de carga positiva e os de carga negativa resulta no ânion *gap* conforme o seguinte cálculo:

$$\text{Ânion } gap = Na^{+} - (Cl^{-} + HCO_3^{-})$$

O valor de referência do ânion *gap* é de 8 a 16 mmol/L. O resultado positivo, não zero como era esperado, é decorrente da presença de elementos negativos que não são medidos, como: proteínas, SO_4^{-2}, $H_2PO_4^{-2}$, cetoácidos, beta-hidroxibutirato e 2-oxoglutarato, etc.

Base excess

O *base excess* (BE), ou excesso de base, corresponde ao excesso ou déficit de bases dissolvidas no sangue. Assim, o BE corresponde à quantidade de ácido forte que necessita ser adicionado para titular um litro de sangue arterial completamente saturado de oxigênio para retornar ao pH de 7,40, à temperatura de 37ºC e PCO_2 de 40 mmHg. Quando se observa uma deficiência de base (BE negativo), a definição do BE é feita em termos de quantidade de base forte que necessita ser acrescida.

O BE é calculado segundo a seguinte fórmula:

$$\textit{Base excess}\ (\text{mEq/L}) = 0{,}9287 \times ([HCO_3] - 24{,}4 \times 14{,}8 \times (\text{pH} - 7{,}4))$$

A quantidade total de bases presente no sangue varia de 45 a 51 mEq/L, sendo representada pelos seguintes elementos: bicarbonato, hemoglobina, proteínas e fosfato presente no fluido extracelular. O cálculo do BE corresponde à diferença entre o total de bases normal e o total de bases do paciente. O valor de referência do BE varia de –2,0 a +2,0 mEq/L. BE elevado indica estado de alcalose, enquanto os valores baixos indicam acidose. O excesso de base é utilizado como um indicador de hipóxia tecidual (acidose metabólica) e pode fornecer informação semelhante ao lactato.

Análise dos gases sanguíneos e eletrólitos por teste laboratorial remoto

O teste laboratorial remoto (TLR), também conhecido como *point-of-care testing* (POCT), na língua inglesa, tem um papel importante no processo de assistência ao paciente crítico. Os parâmetros laboratoriais para a tomada de decisão clínica incluem a análise de gases sanguíneos, eletrólitos e metabólitos, por exemplo, o lactato. Os pacientes atendidos em unidades de urgência e emergência apresentam elevados riscos, particularmente no que tange à perda dos mecanismos de homeostase, os quais são essenciais para a manutenção da função celular. A necessidade de suprimento adequado de oxigênio é condição essencial para a manutenção da viabilidade das células. A interrupção do suprimento de oxigênio causa dano cerebral em um intervalo de 2 a 3 minutos e morte em 10 minutos. O exame é útil no diagnóstico e na monitoração de doenças respiratórias, fornecendo informações acerca do grau de oxigenação e ventilação, além de avaliar o estado do equilíbrio acidobásico e hidreletrolítico.

Por meio da amostra de sangue arterial, pode-se determinar uma série de parâmetros medidos, como pH, pressão parcial de oxigênio (PO_2) e PCO_2, e outros calculados, como saturação de oxigênio (SO_2), fração de oxiemoglobina (FO_2Hb), conteúdo total de oxigênio (ctO_2) e tensão do oxigênio em saturação de 50% do sangue (P_{50}). A análise conjunta dos eletrólitos inclui os seguintes parâmetros: sódio, potássio, cloro e cálcio ionizado. O lactato é outro importante item a ser avaliado, visando a avaliar o grau de oxigenação tecidual.

Vantagens e desvantagens da implantação do teste laboratorial remoto para análise de gases sanguíneos e eletrólitos

Vantagens:

- os resultados podem ser obtidos em um intervalo de 2 a 4 minutos, permitindo a rápida tomada de decisão clínica;
- minimiza-se o risco de erros na comunicação de resultados;
- parâmetros caracterizados como instáveis, como pH e lactato, podem ser imediatamente avaliados com resultados mais fidedignos em relação às amostras transportadas até o laboratório;
- menor risco de acidentes ou infecção decorrentes da quebra dos recipientes ou vazamentos de amostras, pois o material não sai da unidade de terapia intensiva;

- os resultados podem ser imediatamente confrontados com os dados de monitoramento do paciente, terapia medicamentosa e dados laboratoriais, fornecendo uma visão global das condições do paciente.

Desvantagens:

- possibilidade de duplicação de equipamentos;
- ocupa o tempo da equipe da unidade de terapia intensiva, que poderia se dedicar ao paciente;
- a equipe do laboratório é deslocada para manutenção preventiva e corretiva do equipamento;
- risco de falha no equipamento em razão de uso incorreto;
- risco de propagação de infecção decorrente da limpeza inadequada do equipamento;
- necessidade de treinamento prévio da equipe da unidade de terapia intensiva para manuseio do equipamento;
- risco de se realizar exames além das necessidades, em função da disponibilidade do equipamento ao lado do paciente. É necessário estabelecer um protocolo para a utilização do equipamento.

Equipamentos para análise de gases sanguíneos e eletrólitos aplicáveis ao conceito de teste laboratorial remoto

Analisadores convencionais de bancada

A evolução dos equipamentos convencionais de bancada foi extremamente rápida nas últimas décadas. Nesse contexto, inúmeros parâmetros foram adicionados ao menu de testes, além da análise dos gases sanguíneos, como eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloro e magnésio), metabólitos (glicose, lactato, ureia e creatinina), CO-oximetria, bilirrubinas e parâmetros hematológicos (hematócrito e hemoglobina). No entanto, esses equipamentos exigem a utilização e o manuseio por parte do operador de diferentes soluções, calibradores, materiais de controle, bem como detectores, biossensores, válvulas, bombas e *software*. A praticidade em se obter maior número de parâmetros resultou na elevação da complexidade na operação dos equipamentos, particularmente nos processos de calibração, controle da qualidade e manutenção preventiva. Contudo, alguns pontos críticos foram solucionados com o desenvolvimento dos equipamentos, como a aspiração automatizada da amostra, dispensando a necessidade da injeção manual da amostra, eletrodos de baixa manutenção,

detecção de coágulos, calibração e controle da qualidade automática, programas de controle da qualidade, incluindo interpretação dos resultados, conexão dos analisadores com controle a distância pelo laboratório central, aula de treinamento em vídeo incorporado ao próprio equipamento e volumes cada vez menores de amostra sanguínea para realização de múltiplos parâmetros.

Os equipamentos convencionais de bancada, para análise dos gases sanguíneos, são uma excelente opção para as unidades de urgência e emergência em razão da relação custo-eficiência satisfatória e por permitirem a medida de múltiplos parâmetros vitais para a tomada de conduta em pacientes críticos.

Analisadores portáteis

O desenvolvimento de analisadores portáteis, de manuseio simples e de baixa manutenção, possibilitou a realização dos exames pelos próprios profissionais atuantes nos setores de emergência ao lado do leito do paciente. Esses equipamentos utilizam cartuchos descartáveis livres de manutenções que dispensam o uso de eletrodos ou membranas. Em razão da sua alta versatilidade, eles permitem a realização de exames em múltiplos ambientes, em unidades de emergência ou durante o transporte de pacientes graves.

FASE PRÉ-ANALÍTICA

Atenção especial deve ser voltada à fase pré-analítica no processo de execução do exame de gasometria, pois é a fase que concentra a grande maioria dos erros laboratoriais. As falhas cometidas nessa etapa podem resultar na liberação de um resultado inadequado e na eventual tomada de uma conduta equivocada ou ineficiente pelo médico-assistente.

A identificação correta do paciente, associada a outras informações complementares, é essencial para avaliar corretamente os resultados obtidos. Alguns dados relevantes são descritos a seguir:

- nome completo do paciente, idade, sexo;
- número/registro do paciente;
- identificação do médico solicitante;
- localização do paciente: andar, quarto e leito;
- data e horário da obtenção da amostra;
- fração de oxigênio inspirado (FiO_2);
- temperatura do paciente;

- frequência respiratória;
- modo da ventilação: respiração espontânea ou ventilação assistida/controlada;
- identificação do profissional que está realizando o teste.

Em relação à avaliação do paciente, é importante que alguns pontos sejam observados e devidamente registrados:

- se o paciente estiver consciente, é importante que seja esclarecido acerca do procedimento ao qual será submetido;
- o consentimento deve ser obtido previamente à coleta;
- as condições de coleta devem ser verificadas e documentadas;
- atenção especial aos pacientes em terapia com anticoagulantes;
- observar o estado do paciente em relação a temperatura, padrão de respiração e concentração de oxigênio inalado;
- o paciente deve estar em uma condição ventilatória estável por, aproximadamente, 20 a 30 minutos antes da coleta, quando em respiração espontânea. Os outros pacientes necessitam de 30 minutos ou mais para alcançar o equilíbrio após a alteração nos padrões ventilatórios.

Quanto ao tipo de seringa a ser utilizado, quando aplicável, o documento do CLSI C46-A – *Blood gas and pH analysis related measurements; approved guideline* – recomenda o uso de seringas plásticas preparadas com anticoagulante apropriado, preferencialmente a heparina liofilizada. A seringa pode ser mantida à temperatura ambiente, por no máximo 30 minutos após a coleta.

Em relação ao anticoagulante, a melhor opção é utilizar uma seringa previamente preparada com heparina de lítio jateada na parede, com "balanceamento" de cálcio. Esse tipo de material é facilmente obtido no mercado e apresenta uma relação custo-eficiência satisfatória. De acordo com o International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), a seringa de gasometria deve conter 50 UI de heparina lítica balanceada com cálcio por mL de sangue total.

O uso de seringa de preparação caseira, utilizando heparina líquida com baixa concentração de sódio líquida, também é aceitável, porém aumenta a possibilidade de interferência na dosagem de cálcio iônico, pois a heparina pode ligar-se quimicamente ao cálcio, resultando em valores falsamente mais baixos do que o real.

A introdução do cálcio em concentração balanceada, nas seringas destinadas especificamente para coleta de gasometria e eletrólitos, tem por finalidade minimizar os efeitos da queda desse íon na amostra. A heparina líquida, em excesso, pode ainda causar diluição da amostra, resultando valores incompatíveis com a situação clínica do paciente. As seringas específicas para a análise de gases sanguíneos, além de eliminarem o risco de diluição da amostra, asseguram a proporção exata entre volume de sangue e anticoagulante, evitando assim a formação de microcoágulos, que podem produzir resultados errôneos, bem como obstruir os equipamentos analisadores de gases sanguíneos.

A heparina utilizada para fins terapêuticos para anticoagulação sistêmica não deve ser usada como agente anticoagulante na análise de gases sanguíneos. A elevada concentração de heparina por mL pode alterar o pH da amostra e o resultado de cálcio ionizado.

Os locais usuais para a realização da punção arterial são as artérias radial, braquial ou femoral. Para a escolha da artéria a ser puncionada, deve-se levar em consideração:

- a presença de circulação colateral para que, em caso de espasmo ou coágulo que possa se formar, o território não tenha interrompido o fluxo sanguíneo;
- artéria de bom calibre e superficial. A artéria radial preenche esses critérios, sendo por isso a mais frequentemente puncionada.

A artéria radial, além de ser relativamente superficial em sua posição distal, não apresenta outros vasos importantes próximos, permite maior conforto ao paciente e fácil acesso para a realização do procedimento. No entanto, por ser um dos vasos de irrigação da mão, deve ser avaliada a capacidade de suprimento sanguíneo pela artéria ulnar antes da punção da artéria. O exame que avalia essa circulação é denominado teste de Allen, que visa a verificar a permeabilidade do arco palmar e seu enchimento pela artéria ulnar. Na primeira fase do teste, comprimem-se as artérias radial e ulnar, orientando o paciente para abrir e fechar a mão cinco vezes, em média, observando-se sua palidez. Na sequência, faz-se a descompressão da artéria ulnar para verificar a perfusão.

A punção arterial não é indicada a pacientes com distúrbio de coagulação, particularmente para punção de artérias profundas ou quando o local escolhido apresentar algum grau de dificuldade de compressão.

Após a obtenção da amostra arterial ou venosa, despreza-se a agulha, esgota-se o ar residual, veda-se a ponta da seringa com o dispositivo oclusor e homogeneiza-se suavemente, rolando-a entre as mãos. A posição preferencial da seringa durante o transporte é a horizontal, pois facilita a homogeneização da amostra previamente à análise e minimiza a sedimentação das hemácias.

PRINCIPAIS PARÂMETROS NA ANÁLISE DOS GASES SANGUÍNEOS

Pressão parcial do oxigênio

A PO_2 arterial indica a eficácia das trocas de oxigênio entre os alvéolos e os capilares pulmonares e depende diretamente da pressão parcial de oxigênio no alvéolo, da capacidade de difusão pulmonar desse gás, da existência de *shunt* e da reação ventilação/perfusão pulmonar. Alterações desses fatores constituem causas de variações de PO_2.

Pressão parcial de dióxido de carbono

A PCO_2 arterial é o parâmetro que indica a eficácia da ventilação alveolar e é praticamente a mesma que a alveolar, em função da grande difusibilidade desse gás.

Saturação de hemoglobina

A SO_2 refere-se ao percentual de hemoglobina saturado com oxigênio. Corresponde à fração de hemoglobinas que transportam oxigênio em relação a todas as hemoglobinas que podem transportá-lo.

O cálculo da SO_2 pode ter a acurácia reduzida nas situações em que seja detectada a presença das dis-hemoglobinas: metaemoglobina (MetHb), carboxiemoglobina (COHb) e sulfemoglobina (SulfHb). Nessa condição, a saturação de oxigênio deve ser expressa pela fração de oxiemoglobina (FO_2Hb).

O método espectrofotométrico utilizado para medida da oxiemoglobina, desoxiemoglobina, COHb e MetHb é conhecido como CO-oximetria.

As fórmulas matemáticas para determinação da SO_2 e da FO_2Hb estão descritas a seguir:

$$SO_2 = \frac{cO_2Hb}{cO_2Hb + cHHb} \times 100$$

$$FO_2Hb = \frac{cO_2Hb}{cO_2Hb + cHHb + cMetHb + cCOHb + cSulfHb} \times 100$$

SO_2: saturação de hemoglobina;
FO_2Hb: fração de oxiemoglobina;
cO_2Hb: concentração de oxiemoglobina;
cHHb: concentração de desoxiemoglobina;
cMetHb: concentração de metaemoglobina;
cCOHb: concentração de carboxiemoglobina;
cSulfHb: concentração de sulfemoglobina.

Conteúdo total de oxigênio

O ctO_2 corresponde à soma da concentração do oxigênio ligado à hemoglobina e do oxigênio dissolvido no sangue.

Pressão parcial do oxigênio em saturação de oxigênio de 50% (P_{50})

O grau de associação ou dissociação do oxigênio com a hemoglobina é determinado pela PO_2 e a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. A dissociação do oxigênio com a hemoglobina pode ser representada por uma curva sigmoidal que relaciona SO_2 com a PO_2 (Figura 1). A afinidade da hemoglobina pelo

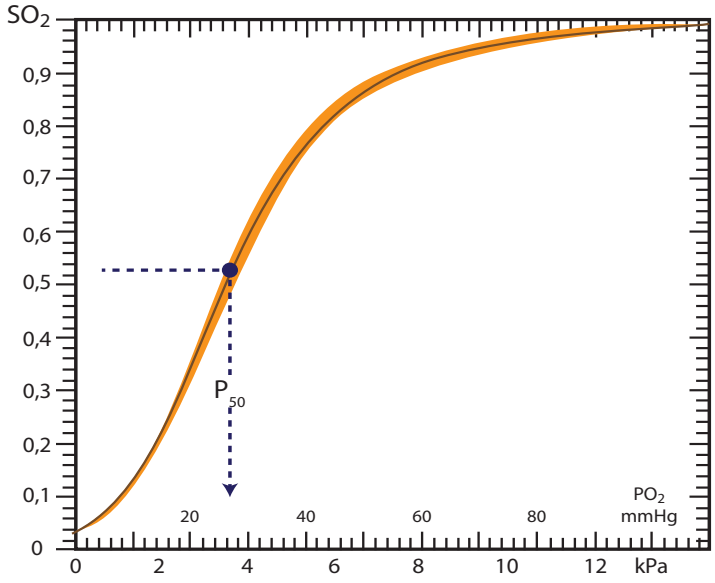


FIGURA 1 Curva de dissociação do oxigênio-hemoglobina e representação gráfica da P_{50}.

oxigênio depende de cinco fatores: temperatura, pH, PCO_2, concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e presença das dis-hemoglobinas. A P_{50} é um parâmetro calculado, definido como a pressão parcial do oxigênio (PO_2) em uma saturação de oxigênio de 50%.

Quando a curva sofre um desvio para a direita, ocorre a elevação da P_{50}, indicando decréscimo da afinidade do O_2 pela hemoglobina, o que facilita a liberação no tecido. Situações em que se observa elevação da P_{50}: elevação da 2,3-DPG, elevação da temperatura corpórea, aumento da PCO_2 e acidose (Figura 2).

Quando a curva sofre um desvio à esquerda, ocorre queda da P_{50}, indicando aumento da afinidade do O_2 pela hemoglobina, o que dificulta a liberação no tecido. Situações em que se observa elevação da P_{50}: diminuição da 2,3-DPG, queda da temperatura corpórea, diminuição da PCO_2, alcalose, níveis elevados de COHb, MetHb e hemoglobina fetal (Figura 3).

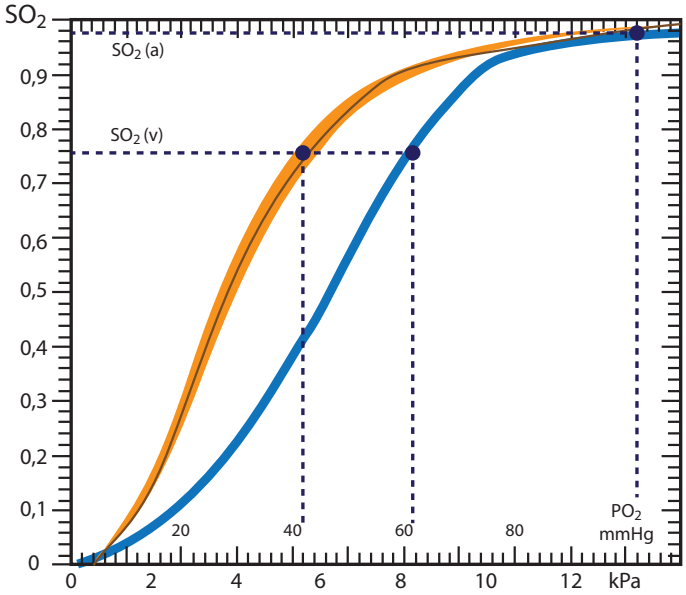


FIGURA 2 Curva de dissociação do oxigênio-hemoglobina com desvio à direita.

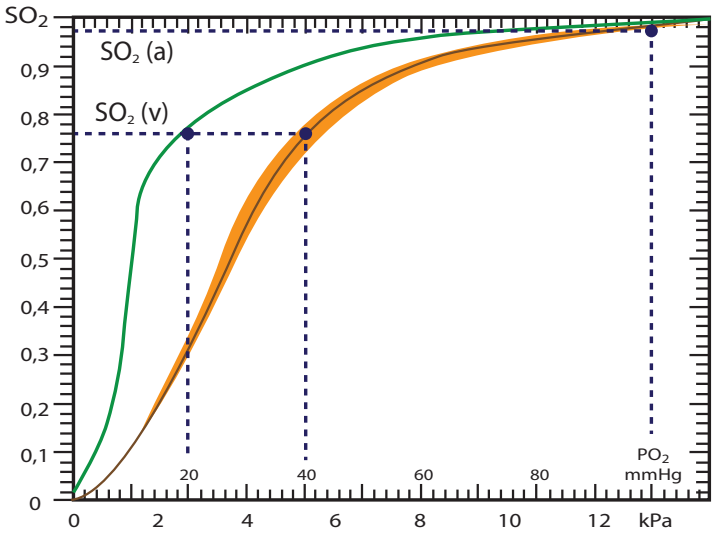


FIGURA 3 Curva de dissociação do oxigênio-hemoglobina com desvio à esquerda.

Lactato

O lactato é produzido em excesso quando há um suprimento inadequado de oxigênio aos tecidos. Trata-se de um marcador do balanço entre demanda e oferta de oxigênio (Figura 4).

O excesso de lactato origina a acidose láctica. O ácido láctico se combina com o bicarbonato de sódio, formando lactato de sódio. Nessa situação, a queda no bicarbonato sérico não é acompanhada de elevação no cloro e ocorre a elevação do ânion *gap*. Quanto maior o acúmulo de ácido láctico, maior será a queda no bicarbonato sérico com elevação gradual do ânion *gap*. A magnitude da elevação do ânion *gap* reflete a dimensão do acúmulo de ácidos orgânicos.

CÁLCIO IONIZADO

O cálcio ionizado é reconhecido como o melhor indicador da avaliação fisiológica do cálcio no sangue. O cálcio ionizado, iônico ou livre, corresponde à porção de íons cálcio na parte aquosa do plasma que não está ligado às proteínas ou a outras moléculas. A solicitação de sua dosagem no sangue tem, na prática clínica, as seguintes finalidades: monitoramento de pacientes em situações críticas, rotina diagnóstica e pesquisa, entre outras.

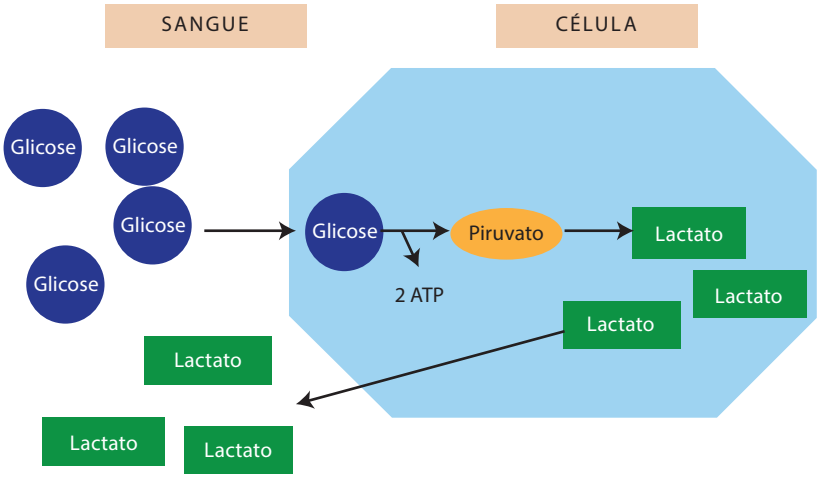


FIGURA 4 Formação do lactato pela célula em razão da baixa oferta de oxigênio (metabolismo anaeróbico).

Variáveis pré-coleta

- **Atividade física:** exercícios moderados podem elevar os resultados, em decorrência da diminuição do pH e do bicarbonato e do aumento do lactato, da albumina e do cálcio total durante os exercícios.
- **Postura e repouso no leito:** mudança de postura afeta as proteínas e as moléculas a ela vinculadas, assim como a concentração de íons de baixo peso molecular. Essa alteração ocorre pelo desvio no meio extracelular e pelo aumento do tônus muscular e da pressão hidrostática. Ao retornar à postura original, isso se reverte. Pacientes acamados podem ter elevação de até 8% do cálcio ionizado, sem alteração do cálcio total.
- **Refeições:** após a ingestão, há relatos na literatura da redução temporária de cerca de 5% do cálcio ionizado. Várias causas podem responder por isso, entre elas o aumento do pH, da concentração proteica e da concentração de bicarbonato e fosfato. Todos esses fatores contribuem para aumentar a formação de complexos do cálcio com a albumina e outros íons.
- **Taxa de ventilação:** a alcalose respiratória, induzida pela hiperventilação em voluntários, pode diminuir a concentração de cálcio ionizado em 0,05 mmol/L, a cada 0,1 unidade de aumento no pH.

- **Variação circadiana:** o cálcio ionizado varia de 4 a 10% ao longo do dia. Essas variações podem ser consequência dos seguintes fatores: efeito das refeições, da variação diária do balanço acidobásico e do sono. Dados da literatura apontam que variações hormonais também possam ter alguma influência nessa oscilação.

Recomendações para a coleta do cálcio ionizado

As recomendações descritas a seguir baseiam-se no documento do CLSI H31-A2, *Ionized calcium determinations: precollection variables, specimen choice, collection, and handling; Approved Guideline - Second edition*, *volume 21, number 10.*

Recomendam-se para a coleta de sangue para a dosagem de cálcio ionizado:

- que o paciente esteja relaxado e com frequência respiratória normalizada por pelo menos 10 minutos;
- que mantenha a estabilidade postural por pelo menos 5 minutos antes da coleta, seja sentado ou em pé;
- que esteja em jejum por, pelo menos, 4 horas.

Escolha da amostra

O estado clínico do paciente deve influenciar na seleção do tipo de amostra para as dosagens de cálcio ionizado. Sangue total heparinizado pode ser o mais apropriado para o paciente em estado crítico que requer resultados imediatos. A coleta de soro anaerobicamente pode ser a melhor escolha para a rotina diagnóstica e as aplicações nas pesquisas.

As vantagens do sangue total heparinizado em relação ao soro são:

- amostras estão disponíveis imediatamente após a coleta para as análises, sendo as de escolha nos equipamentos de TLR;
- rapidez nas análises minimiza os efeitos do metabolismo celular na amostra;
- outros analitos, como o sódio e o potássio, podem ser dosados concomitantemente na mesma amostra e no mesmo analisador.

As desvantagens do uso do sangue total heparinizado são:

- a heparina pode se ligar aos íons cálcio na proporção de sua concentração, reduzindo possivelmente sua dosagem;
- amostras de sangue total não podem ser estocadas por longos períodos, ao contrário do soro;

- a hemólise no sangue total não é rapidamente detectável e pode, artificialmente, diminuir a medida do cálcio ionizado;
- a homogeneização inadequada da amostra pode gerar microcoágulos que interferem no desempenho dos analisadores.

Soro

O soro coletado em condições anaeróbicas é o tipo de amostra mais estável para as determinações de cálcio ionizado. Entretanto, tubos incompletamente preenchidos podem sofrer alterações no pH e na concentração do cálcio ionizado. Nas amostras coletadas corretamente, o cálcio ionizado mantém-se estável por até 4 horas. É preciso lembrar que o cálcio ionizado tende a diminuir quando as amostras são expostas ao ar ambiente.

As vantagens do uso de soro são:

- a amostra pode ser utilizada para vários tipos distintos de analitos;
- existe estabilidade da amostra por 24 horas em condições anaeróbicas sob a temperatura de 4ºC.

As desvantagens são:

- atraso no processamento, em razão do tempo para a retração do coágulo (30 a 45 minutos);
- o metabolismo celular continua durante a centrifugação, afetando o cálcio ionizado presente na amostra;
- o volume de soro obtido corresponde à metade do sangue colhido;
- o cálcio ionizado e o pH são afetados pela elevação da temperatura durante a centrifugação, gerando diminuição na dosagem, dependendo da temperatura de centrifugação.

Recomendações para as técnicas de coleta

- Não utilizar o torniquete por tempo excessivo durante a coleta;
- na coleta com seringa, empregar heparina formulada para minimizar os efeitos na dosagem de cálcio ionizado;
- preencher as seringas no seu volume nominal;
- se uma série de tubos for usada, o primeiro deve ser destinado para a dosagem de cálcio ionizado;
- se a amostra for de sangue capilar, deve ser empregado capilar heparinizado.

Recomendações para o transporte das amostras

Sangue total:

- transportar as amostras a 4ºC;
- evitar que as amostras sofram aquecimento acima da temperatura ambiente;
- amostras de sangue total, nas seringas, não devem ficar mais que 4 horas sob temperaturas de 4ºC.

Soro:

- centrifugar o material em até 4 horas após a coleta;
- manter a temperatura durante a centrifugação (+/- 2,5ºC);
- material colhido em tubo com gel separador, após centrifugação, pode ser estocado por até 70 horas sob a temperatura de 4ºC;
- gelo seco não deve ser utilizado para o envio de amostras para longa distância, pois pode induzir à saturação de CO_2 na amostra, resultando queda do pH e aumento do cálcio ionizado;
- não abrir o tubo antes da centrifugação; manter as condições anaeróbicas previamente à dosagem;
- após a dosagem, manter o tubo fechado.

BIBLIOGRAFIA

1. Andriolo A, Carraza FR. Diagnóstico laboratorial em pediatria. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 2007.
2. Astrupp PB, Severinghaus JW. Blood gas transport and analysis. In: West JB (editor). Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press, 2000.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Blood gas and pH analysis and related measurements; approved guideline. 2nd ed. CLSI document C46-A2, vol. 29, n. 8 (Replaces C46-A, vol. 21, n. 14). Wayne, Pennsylvania 19087, 2009.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Ionized calcium determinations: precollection variables, specimen choice, collection, and handling; approved guideline. 2nd ed. CLSI document H31-A2, vol. 21, n. 10 (replaces C31-A, vol. 15, n. 20). Wayne, Pennsylvania 19087, 2001.
5. Krogh, A. On mechanism of the gas-exchange in the lungs. Scand Arch Physiol. 1910;23:248-78.
6. Price CP, St John A, Cricka LL. Point-of-care testing. Needs, opportunity, and innovation. 3.ed. Washington: AACC Press, 2010.
7. Price CP, St John A. Point-of-care testing for managers and policymakers from rapid testing to better outcomes. Washington: AACC Press, 2006.

8. Rouhton FJW, Severinghaus JW. Accurate determination of O_2 dissociation curve of human blood above 98,7% saturation with data on O_2 solubility in unmodified human blood from 0º to 37ºC. J Appl Physiol. 1973;35:861-9.
9. Scott MG, Legrys VA, Hood JL. Electrolytes and blood gases. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012. p.807-35.
10. Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O_2 dissociation computations. J Appl Physiol. 1979;46:599-602.
11. Severinghaus JW. The invention and development of blood gas analysis apparatus. Anesthesiology. 2002;97:253-6.
12. Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gases acids and bases. Copenhagen: Munksgaard, 1987.
13. Severinghaus JW, Astrup PB, Murray JF. Blood gas analysis and critical care medicine. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:S114-22.
14. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso, 2009. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090814145042.pdf>. (Acesso em: 1 mai 2015.)
15. Toffaletti JG. Blood gases and electrolytes. 2.ed. Washington: AACC Press, 2009.

8.10 Parasitologia

8.10.1. Aplicação do teste laboratorial remoto em parasitologia

INTRODUÇÃO

O DIAGNÓSTICO EFICAZ de doenças parasitárias é imprescindível para a solução de diferentes patologias e a interrupção de seu ciclo de transmissão. Desse modo, a condição clínica do paciente deve ser considerada no momento da solicitação e da interpretação de exames laboratoriais, já que, geralmente, os principais sintomas, mas não exclusivos, de parasitase são estes: diarreia, fezes com sangue, dores abdominais, náuseas, vômitos, emagrecimento e perda do apetite. Parasitas intestinais emergentes/oportunistas podem causar diarreia autolimitada em pacientes imunocompetentes, enquanto, em imunossuprimidos, a diarreia é profusa e de alta severidade, porque a gravidade da sintomatologia em infecções parasitárias é decorrente do desequilíbrio entre parasita – hospedeiro – ambiente.

Comumente, os parasitas são detectados, de forma direta, por exames tradicionais que se baseiam em seus aspectos morfológicos. Os testes são de baixo custo, alta especificidade, baixa sensibilidade, trabalhosos e altamente dependentes de microscópio e de um microscopista experiente e qualificado. Nenhum teste parasitalógico, ou combinação deles, é infalível, uma vez que sua eficácia está diretamente relacionada aos seus princípios e à sua aplicabilidade para as diferentes fases biológicas do parasita, presentes em fezes, sangue, tecidos ou outros fluídos orgânicos, bem como às diretrizes claras e atendidas na fase pré-analítica do processo.

Além dos exames tradicionais, a parasitalogia tem experimentado e aplicado o desenvolvimento e o aprimoramento de testes na área da biologia molecular para detecção de DNA/RNA do parasita; da bioquímica com estudos

proteômicos para verificar a expressão global de proteínas nos parasitas; e da imunologia para a detecção de anticorpos e de antígenos. Já os testes laboratoriais remotos (TLR), em parasitalogia, contemplam uma pequena diversidade de parasitas e marcadores do trato digestivo, por meio de testes imunocromatográficos com pesquisa de antígenos. Esses testes apresentam especificidades variáveis e maior sensibilidade que exames microscópicos, são rápidos e de fácil processo e de grande valia em situações com risco eminente de vida ao paciente ou na indicação de tratamento adequado de menor custo que o empírico. Atualmente, os testes disponíveis no mercado permitem detecção máxima de dois parasitas por teste, enquanto o microscópico detecta muitos. Futuramente, com o aumento presumível de testes ofertados, pode haver o risco da perda da habilidade microscópica de detecção de diferentes parasitas, por substituição do tradicional exame parasitalógico, principalmente em áreas remotas e de poucos recursos. Em virtude da oferta de diferentes TRL no mercado, há necessidade de avaliações constantes de desempenho desses sistemas analíticos. A avaliação de desempenho é realizada pela comparação dos resultados obtidos em exames processados paralelamente, demonstrando-se uma concordância aceitável entre os métodos. Normalmente, apresentam alto grau de precisão e robustez, reprodutibilidade do controle de qualidade em condições variáveis de temperatura e umidade para seu armazenamento e processamento e requerem pouco treinamento para o usuário, curto período para obtenção do resultado e custo relativo. Esses parâmetros asseguram que eventuais diferenças nos resultados sejam decorrentes das terapêuticas instituídas e não de variações entre sistemas analíticos em uso no laboratório.

PROTOZOÁRIOS INTESTINAIS E UROGENITAIS

Criptosporidiose (*Cryptosporidium* spp)

Infecção causada pelo *Cryptosporidium* spp, um protozoário coccídeo, que se manifesta com diarreia endêmica e epidêmica, sendo transmitida do animal para o humano pela água contaminada e entre humanos pelo contato. A criptosporidiose pode ter uma gama de manifestações, desde infecções assintomáticas até doença fatal grave. O período de incubação dura em média 7 dias (variando de 2 a 10 dias). O sintoma mais frequente dessa parasitase é a diarreia, geralmente aquosa, que pode vir acompanhada de febre e sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dores abdominais, desidratação e consequente

perda de peso. É bastante grave nos indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles com contagem de CD4 < 200/mL. O intestino delgado é o local mais afetado, mas outros órgãos do aparelho digestivo, pulmões e possivelmente conjuntiva podem ser afetados. O principal sintoma, a diarreia aquosa e profusa, pode levar o paciente a óbito, por isso a intervenção deve ser rápida. Em locais comunitários de países em desenvolvimento onde haja crianças, como creches e jardim de infância, pode haver infecção, com manifestação de gastroenterite autolimitada, com duração de 1 a 2 semanas, podendo ser transmitida a outras crianças quando não cuidada adequadamente.

Existem vários métodos para a pesquisa desse coccídeo, que vão desde a reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostra de fezes, que ao ser comparada com a microscopia é mais sensível e consegue identificar as diferentes espécies e ajuda na epidemiologia das investigações das espécies.

O exame mais utilizado no laboratório clínico é o método a fresco ou em fezes fixadas com formalina, por meio de microscopia óptica ou em contraste de fase. As colorações álcool-ácido resistentes, como o método de Kinyoun, são as mais utilizadas, embora o coccídeo possa também ser identificado nas colorações de hematoxilina-eosina, Giemsa ou verde malaquita. As colorações devem ser realizadas em três amostras de fezes ou mais, de diferentes dias, pois uma única amostra detecta apenas 30% da infecção intestinal. O exame em fezes não formadas ou diarreicas também aumenta a chance de positividade. Os parasitas medem de 4 a 6 micras e, para serem identificados, necessitam de pessoas treinadas, habilitadas e experientes no diagnóstico.

Há o diagnóstico histopatológico, no qual amostras da mucosa entérica são retiradas por biópsias, e *Cryptosporidium* pode ser diagnosticado com base na coloração de hematoxilina-eosina e aparece basofílico, isoladamente ou em agregados na borda em escova da superfície da mucosa. Como a infecção é irregular, amostras de biópsia podem ser menos sensíveis que o exame de fezes. A detecção sorológica por intermédio de anticorpos por imunofluorescência (IFA) ou testes de elisaimunoensaio (ELISA) está disponível e é geralmente usada como ferramenta epidemiológica, mas a persistência de anticorpos limita o seu uso no diagnóstico de infecção aguda.

Os testes de ELISA com anticorpos monoclonais contra antígenos da parede do oocisto são usados em ensaios de fluorescência para detectar *Cryptosporidium* na amostra fecal ou em amostra de tecidos. Essas técnicas aumentam a sensibilidade em relação à microscopia óptica e são fáceis de executar. A especificidade e a sensibilidade dos *kits* para detecção de antígenos, como ELISA e

imunofluorescência direta e indireta, giram em torno de 66,3 a 100% e de 93 a 100%, quando comparadas com as de outros métodos.

A vantagem dos ensaios de ELISA é que são fáceis de utilizar e podem ser usados com fezes conservadas, não exigindo assim treinamento técnico em microscopia; mas suas grandes desvantagens são o seu custo elevado e a presença de resultados falso-positivos. Atualmente, há o diagnóstico rápido com o teste imunocromatográfico em apresentações de tiras e cassetes, no qual são detectados antígenos de *Cryptosporidium* em amostras de fezes e que mostram sensibilidade de 97,6% e especificidade de 100%. Existe também a disponibilidade de cassetes que detectam dois parasitas, *Giardia* e *Cryptosporidium* e podem ser utilizados de forma rápida para um primeiro resultado.

Giardíase (*Giardia lamblia, duodenalis, intestinalis*)

A infecção por *Giardia lamblia* é endêmica em várias partes do mundo. É considerada a enteroparasitase mais frequente na infância. Nas áreas endêmicas, acomete muito as crianças nos primeiros anos de vida. A transmissão é fecal-oral, e os cistos são transmitidos por ingestão de alimentos e água contaminados. Produz quadros de diarreia importantes em crianças e é mais prevalente em climas quentes. A forma aguda da doença é, não raramente, atribuída às infecções virais e bacterianas e autolimitada (a cura ocorre em 2 a 4 semanas). A diarreia, presente em 90% dos casos, caracteriza-se por evacuações líquidas, com muco e sem sangue, profusas, explosivas, de odor fétido. Acompanha perda de peso em 60 a 70% dos parasitados, náuseas, flautulência, dor e distensão abdominal. Podem ocorrer pelo atapetamento da mucosa com as formas trofozoíticas, prejuízo na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), vitamina B12, ácidos graxos, ácido fólico, glicose, sódio e água. Em razão dessa deficiência, acumula-se, na luz do intestino, elevado teor de gorduras e outros elementos, o que pode produzir as manifestações clínicas de esteatorreia, perda de peso e problemas de má absorção, além de retardo de crescimento. Os sintomas duram, em média, de 1 a 3 semanas; pode se tornar assintomática ou manifestar-se com episódios de diarreia contínua, intermitente ou esporádica. O diagnóstico laboratorial é realizado pela microscopia, com a pesquisa de cistos e trofozoítos nas fezes, sendo necessárias três amostras coletadas em dia alternados, para aumentar a sensibilidade, pois a eliminação de cistos é variável a cada dia. Em uma única amostra, são detectados cerca de 70% dos casos, aumentando para 85% quando três amostras diferentes são analisadas. Amostras diarreicas devem ser examinadas imediatamente após a coleta, para

a visualização de formas trofozoíticas. Os métodos de concentração são utilizados para a pesquisa de cistos em amostras pastosas e formadas. As amostras de fezes, preservadas em formalina ou outros conservadores, são coradas pelo tricrômio ou pela hematoxilina férrica. Os métodos invasivos utilizam o líquido duodenal por meio de tubagem duodenal ou endoscopia e do Enterotest, que é uma cápsula deglutida e vai até a porção alta do intestino delgado, e são pesquisados os trofozoítas. Em material de biópsia do intestino delgado proximal, também pode ser feito o diagnóstico. Os métodos invasivos são usados quando houver forte suspeita diagnóstica e os exames parasitalógicos de fezes forem constantemente negativos. É possível a detecção dos antígenos da *Giardia lamblia* nas fezes pelo ELISA. Esse método apresenta sensibilidade e especificidade maiores que o exame das fezes na procura de cistos ou trofozoítos. O teste imunocromatográfico para o diagnóstico de antígenos de *Giardia* permite o resultado em 5 minutos, com uma solução de 200 µL de fezes. Os *kits* apresentam-se com 10 ou 20 testes, e os resultados mostram sensibilidade de 96,2% e especificidade de 100%, com limite de detecção de 181 cistos/100 µL de fezes. São tiras ou cassetes facilmente utilizados com as instruções do fabricante e não requerem treinamentos como a microscopia. Ocorre baixa incidência de resultados falsos na pesquisa de antígenos da *Giardia*, e o diagnóstico clínico não deve ser baseado em um único teste, de modo que outros precisam ser feitos.

Amebíase (*Entamoeba histolytica*)

A *Entamoeba histolytica* é a causa de sintomas gastrointestinais, às vezes graves, entre todas as amebas que podem parasitar o homem. É transmitida pela água e por alimentos contaminados, e os principais sintomas são diarreia mucossanguinolenta ou fezes líquidas, muito amolecidas, e obstipação intermitentes, com flatulência e dores abdominais, tenesmo, emagrecimento e, nos casos mais graves, febre, náuseas e vômitos. Ao invadir tecidos, essa ameba pode causar colite, formação de amebomas e abscesso hepático e pode acometer outros sítios, como cérebro, pulmões, coração, aparelho geniturinário e pele, além de simular carcinoma colorretal, quando ocorre invasão de trofozoítas na parede do cólon. O diagnóstico laboratorial da amebíase é feito por meio da microscopia óptica de amostras de fezes frescas ou de espécimes fixados, preferencialmente em seis amostras, coletadas em diferentes dias, em um intervalo de 14 dias. O exame microscópico permite a identificação e a diferenciação das formas císticas e trofozoíticas, mas não permite a diferenciação das formas

patogênicas e não patogênicas da *Entamoeba histolytica/dispar* e deve haver pessoal que trabalhe nas pesquisas, em treinamento constante, para habilitação, o que requer mais tempo do que para outras metodologias. No entanto, a microscopia dá um índice de acerto em torno de 75%. Outras metodologias são utilizadas para a diferenciação das outras amebas, morfologicamente semelhantes à *E. histolytica,* que são: *E. dispar*, *E. moshkovskii* e *E. bangladeshi*. Elas são não invasivas e de baixa virulência e só podem ser diferenciadas por métodos moleculares ou imunoenzimáticos.

Os testes de ELISA estão disponíveis no mercado para a pesquisa de *E. histolytica/dispar/E. moshkovskii,* com capacidade para 96 testes/*kit* e determinam qualitativamente os antígenos na amostra biológica. O TLR, por imunocromatografia, pode ser feito, por meio da pesquisa dos antígenos nas fezes e agiliza o resultado, sendo disponibilizado em placas que fornecem os resultados mais rapidamente, com a desvantagem do preço. Outra diferenciação realizada entre as amebas não patogênicas e a *E. histolytica* é pelo ELISA contendo uma substância chamada adesina, que por testes de imunocromatografia fornece resultados satisfatórios. Um dos problemas é a conservação da amostra de fezes, pois, se não houver adequação (materiais congelados), poderão ocorrer a degradação do componente e a presença de resultados falso-negativos.

Trichomonas vaginalis

A tricomoníase, causada pelo protozoário flagelado *Trichomonas vaginalis*, é uma doença sexualmente transmissível (DST) comum, considerada um marcador biológico para o comportamento sexual de alto risco, e tem como único hospedeiro natural o ser humano, com maior incidência em mulheres na fase reprodutiva. É quase sempre sexualmente transmissível, embora o papel de fômites não seja totalmente descartado. Pode ser identificada em 70% dos parceiros sexuais masculinos de mulheres infectadas. É comum a coinfecção com outras DST e vaginite bacteriana. O *Trichomonas vaginalis* infecta o epitélio escamoso principalmente da vagina e da uretra e, raramente, o colo do útero, a bexiga, as glândulas de Bartholin e a próstata.

Mulheres infectadas, frequentemente, são assintomáticas, podendo apresentar na fase aguda corrimento fétido e purulento associado a ardor, prurido, disúria, dor abdominal inferior, dispareunia e sangramento pós-coito. Com a cronificação da doença, os sinais e os sintomas são mais leves, podendo se resumir em prurido, dispareunia e secreção vaginal escassa. Ao exame físico, são observados eritema da vulva e da mucosa vaginal, com secreção esverdeada,

espumosa e fétida. Vaginite e uretrite são observadas em infecções não tratadas, assim como sua relação com resultados de saúde adversos significativos e dispendiosos, como: doença inflamatória pélvica, neoplasia cervical, suscetibilidade ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), infertilidade, risco aumentado de parto prematuro e transmissão ao recém-nascido durante o parto. Em recém-nascidos assintomáticos, ocorre resolução espontânea, quando os níveis de estrogênio diminuem a níveis pré-púberes normais, dispensando tratamento.

A maioria dos homens infectados é assintomática, com resolução espontânea em 10 dias ou persistência por meses. Quando presentes, os sintomas se resumem em secreção mucopurulenta ou uretral clara, disúria e prurido leve ou queimação no pênis após relação sexual. Podem estar associados com prostatite, balanopostite, epididimite, infertilidade e câncer de próstata.

Diagnóstico sugestivo pode advir de um pH ácido associado à presença de leucócitos. Comumente, o diagnóstico é definido pela presença de trofozoítos de *Trichomonas vaginalis*, os quais apresentam motilidade por 10 a 20 minutos após a coleta, em tubo com solução salina estéril, não bacteriostática, de secreção uretral, para ambos os sexos, ou vaginal para mulheres e de urina de primeiro jato para homens. As amostras são mantidas sob temperatura ambiente, por no máximo 1 hora, e submetidas ao método direto, continuado pela maioria dos laboratórios por ser de baixo custo e simples. Esfregaços de amostras fixadas e corados por Giemsa ou acridina laranja dificultam o diagnóstico, por permitir alterações morfológicas do *Trichomonas vaginalis*, que podem ser confundidos com leucócitos polimorfonucleares. Tanto o método direto quanto o esfregaço corado necessitam de habilidade microscópica e apresentam baixa sensibilidade. Teste de aglutinação em látex para detecção de antígeno em amostras de esfregaço vaginal, segundo fabricante, apresenta boa sensibilidade e especificidade.

A cultura em meio de Diamond, considerada padrão-ouro, apresenta alta sensibilidade e especificidade e tem resultados disponibilizados em 7 dias. Vale ressaltar que, independentemente do meio utilizado, todos necessitam de incubadoras e microscópios, e a liberação de resultados, que depende dos diferentes meios utilizáveis, varia entre 24 e 120 horas.

Entre os métodos moleculares, a PCR tornou-se o novo padrão-ouro para o diagnóstico de tricomoníase, mas requer equipamentos e é realizada em amostras enviadas para o laboratório. Há testes TLR comerciais que utilizam sonda de hibridação DNA (45 minutos), imunocromatografia para detecção de antígenos (10 a 20 minutos) e ensaio de amplificação única de ácido nucleico para a detecção de tricomoníase, vaginose bacteriana e candidíase vulvovaginal. Todos eles

são sensíveis e específicos, de acordo com literatura consultada, e apresentam custos significativamente menores do que a cultura e os métodos moleculares. Essas metodologias devem impactar, principalmente, na minimização das consequências percebidas pela tricomoníase, em nível tanto individual como social.

PROTOZOÁRIOS DO SANGUE E DE TECIDOS

Leishmaniose

É uma doença parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania*, intracelular obrigatório, com duas formas: uma flagelada ou promastigota, no tubo digestivo do inseto vetor, e outra aflagelada ou amastigota, nos tecidos dos hospedeiros. A transmissão ocorre pela picada do mosquito flebotomíneo dos gêneros *Psychodopygus* ou *Lutzomya*. No Brasil, são frequentes nas regiões do Amazonas, do Pará, de Rondônia e do Maranhão.

A doença torna-se mais grave no ser humano conforme a espécie do parasita, da cepa, da resposta imune e do estado nutricional do hospedeiro. Há duas formas distintas da doença: a tegumentar e a visceral, de acordo com os sinais clínicos e os agentes etiológicos. A leishmaniose tegumentar inclui as formas cutânea, cutaneomucosa e cutânea difusa. A visceral, também conhecida como calazar, esplenomegalia tropical e febre Dundun, é a mais severa entre as leishmanioses, e sua forma zoonótica, causada por *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi,* representa 20% do registro de casos da leishmaniose visceral humana mundial e pode ser assintomática ou evoluir com febre, anorexia, astenia, caquexia e hepatoesplenomegalia, com anemia, queda de cabelo e fenômenos hemorrágicos (gengivorragias, equimoses, epistaxe e petéquias). O agente etiológico da leishmaniose tegumentar é a *Leishmania* (*Leishmania*) *brasiliensis*, e a doença manifesta-se com úlceras de bordas elevadas em moldura e fundo granuloso com ou sem exsudato, ricas em parasitas. Para o diagnóstico laboratorial, há necessidade da evidenciação do parasita, dos antígenos e dos anticorpos. A microscopia demonstra o parasita em lâmina corada em esfregaços de medula óssea, punção esplênica e *imprint* de gânglio para a leishmaniose visceral. Para as formas cutâneas ou cutaneomucosas, as lâminas de esfregaço ou *imprint* da secreção da lesão é o procedimento mais rápido, de menor custo e de fácil execução. O encontro do parasita é inversamente proporcional ao tempo de evolução da doença. Testes sorológicos mostram boa acurácia diagnóstica. A detecção de antígeno é mais específica que a de anticorpos e determina infecções ativas. Os testes imunocromatográficos com

antígeno rK39 e ELISA mostram sensibilidade respectivamente de 90% e 89% e especificidade de 100% e 98%, confirmando a eficiência do teste rápido com rK39 no diagnóstico da leishmaniose visceral (LV) humana; outros trabalhos mostram com o mesmo antígeno sensibilidade de 93% e especificidade de 97%. Já os testes imunocromatográficos para leishmaniose visceral canina apresentam sensibilidade mais baixa, 62%, e especificidade de 87%, quando comparados com a microscopia. No entanto, os testes cromatográficos são preditores de doença e infecção.

Malária

A malária é uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que pode ter evolução rápida e grave. No Brasil, o maior número de casos encontra-se na região amazônica. Ocorre no homem pela picada das fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles* ou por contato direto com sangue infectado, em transfusões sanguíneas e transplante de órgãos ou, ainda, por compartilhamento de seringas entre usuários de drogas, acidentes com agulhas ou lancetas. Há quatro espécies que causam a doença: *P. falciparum, P. vivax, P. malariae* e *P. ovale* (África). A manifestação clínica é febre, associada ou não a calafrios, tremores, suores intensos, dor de cabeça e dores no corpo. Esses sintomas, por estarem presentes em várias outras infecções, podem mascarar a doença. O diagnóstico laboratorial é pela microscopia do sangue, em gota espessa ou esfregaço estirado em lâminas, coradas pelo corante de Giemsa ou Leishman, padrão-ouro para o diagnóstico e o monitoramento do tratamento da malária. O diagnóstico necessita de habilidades técnicas no preparo da lâmina, no manuseio e na coloração; qualidade óptica e iluminação do microscópio; competência, treinamento e cuidado por parte do microscopista. Os testes imunocromatográficos, baseados na captura qualitativa da Pf-HRP2, uma proteína rica em histidina do *P. falciparum,* complementam e agilizam a microscopia, permitindo a rápida atuação no processo infeccioso. Em localidades carentes, há demonstração de melhora significativa dos resultados clínicos, do rendimento do laboratório e das medidas de processo, como menor uso de antibióticos e atuação mais rápida do clínico, após a introdução dos TLR no diagnóstico da malária. Em testes comparativos dos vários tipos de TLR no mercado, alguns são mais sensíveis e específicos, tendo o índice de parasitemia influência nos resultados, que chegam a mostrar sensibilidade maior que 95% para os casos > 500 parasitas/μL. O teste complementa e agiliza a microscopia, que deve sempre ser realizada.

Há também a fita de nitrocelulose, que consiste na detecção por imunocromatografia, de enzima desidrogenase láctica (pDHL) específica do gênero *Plasmodium* e de outra específica do *P. falciparum* (Pf-DHL), presente no sangue total do paciente. Trata-se de testes que possibilitam diferenciar uma infecção causada pelo *P. falciparum* de outra causada por uma ou mais espécies não *P. falciparum*, mas que não possibilitam a identificação das espécies causadoras de malária mista, e fornecem resultado positivo em indivíduos já tratados. Possui alta sensibilidade e especificidade e é útil na triagem e na confirmação diagnóstica.

Com o desenvolvimento da tecnologia de amplificação do DNA dos plasmódios usando a PCR, o diagnóstico da malária baseado na detecção de ácido nucleico mostrou grande progresso em termos de eficácia. Além disso, com a extensa utilização da PCR para o diagnóstico de outras doenças, as técnicas de extração e purificação de DNA foram aprimoradas e simplificadas e têm melhor sensibilidade e especificidade sobre a gota espessa, sendo sua principal vantagem o diagnóstico de infecções mistas e nos casos de baixas parasitemias.

MARCADORES FECAIS PARA DOENÇAS INTESTINAIS

Detecção de sangramento intestinal

Câncer colorretal, na maioria dos casos, surge de pólipos adenomatosos seguidos de displasia. É uma doença comum e letal que atinge, principalmente, pacientes acima de 50 anos de idade. Embora considerado a terceira causa de morte por câncer, sua incidência tem diminuído progressivamente com a introdução e a utilização de testes diagnósticos de rastreio, que apresentam vantagens e desvantagens em razão de sensibilidade, especificidade, eficácia, conveniência, facilidade, interpretação, segurança, disponibilidade e custo.

Os testes utilizados para rastreio são divididos em estruturais ou por imagem e marcadores fecais. Dentre os de imagem, são disponibilizados colonoscopia, colonografia tomográfica computadorizada e sigmoidoscopia flexível, sendo o primeiro considerado mais eficaz para detectar câncer colorretal e adenoma de alto risco.

Quanto aos marcadores fecais, os mais utilizados e preconizados, tanto para triagem individual como para rastreio populacional, são: o teste de guáiaco, testes imunocromatográficos e marcadores de DNA, que apresentam como premissa a presença, nas fezes, de sangramento do trato digestivo causado por câncer colorretal e adenomas ou por outras doenças gastrointestinais. O sangramento

pode ser intermitente e de baixo volume ou se dispersar de forma homogênea nas fezes. Os testes empregados são seguros, de fácil processamento, não invasivos e pouco dispendiosos, o que os tornam indicados para rastreio populacional de câncer colorretal para indivíduos a partir de 50 anos de idade, sem sintomas intestinais ou história pessoal ou familiar de câncer de intestino ou de pólipos.

O teste para pesquisa de sangue oculto tem sido amplamente utilizado para o rastreio de câncer colorretal (CRC) e adenoma de alto risco. Baseia-se na atividade pseudoperoxidase da porção heme da hemoglobina (Hb) intacta ou livre e é conhecido como teste de guáiaco. Esse método tem o inconveniente de que a atividade pseudoperoxidase não é específica para a Hb humana, podendo incidir em uma variedade de legumes e carnes, especialmente as vermelhas. Dessa forma, impõe-se a necessidade de dietas restritivas por, no mínimo, 3 dias antes da coleta da amostra, como precaução para minimizar a probabilidade de se obter resultados falso-positivos. O teste de guáiaco pode detectar hemorragias provenientes de todas as partes do trato gastrointestinal, portanto deve ser evitado o uso de fio dental e escovação dos dentes durante os 3 dias que antecedem a coleta. Há recomendações de que se evite a ingestão de vitamina C acima de 250 mg/dia, durante os 3 dias que precedem a coleta, em razão das sua propriedades redutoras e da possível indução de resultados falso-negativos. A fim de evitar diminuir o valor preditivo positivo do teste, é recomendada a não utilização de anti-inflamatórios não esteroides, de aspirina, de anticoagulantes e de antiagregantes plaquetários, se clinicamente viável, 7 dias antes da coleta de amostra.

A sensibilidade do teste aumenta com repetições periódicas de submissão (sensibilidade cumulativa), portanto faz-se necessária a coleta de duas amostras de fezes de três evacuações, as quais são processadas paralelamente. Um exame positivo indica sangramento de qualquer local do trato gastrointestinal, mas não há recomendações acerca de investigação de rotina a ser direcionada para trato gastrointestinal superior quando a colonoscopia se mostra negativa.

A detecção de Hb humana por imunocromatografia é um teste imunoquímico que utiliza anticorpos monoclonais e policlonais para a detecção da porção globina em Hb humana intacta ou em produtos de sua degradação precoce. Essa metodologia elimina a necessidade de dieta alimentar antes da coleta, assim como as interferências de Hb de espécies animais. Proteases degradam a globina no trato gastrointestinal alto, de modo que o teste se torna de melhor especificidade e de maior sensibilidade na detecção precoce do câncer colorretal. Entretanto, estudos demonstram alto índice de resultados falso-negativos para lesões na parte distal do cólon, sugerindo como possíveis causas a degradação

da Hb por enterobactérias e constipação. Amostra fecal armazenada sob temperatura ambiente mostra-se instável e resulta em teste falso-negativo. Outra vantagem do teste é a eliminação da interpretação subjetiva dos resultados.

Desde 2012, marcadores de DNA para detecção de neoplasia colorretal têm sido investigados, demonstrando elevada sensibilidade sem redução da especificidade. A sensibilidade do teste de DNA não é afetada pelo estágio ou pela localização da lesão do câncer de cólon. Baseia-se na excreção, pelas fezes, de DNA mutante das células neoplásicas. Detecta presença de mutações e modificações epigenéticas adquiridas durante a carcinogênese. Tem se observado cerca de 10% de testes positivos não confirmados por colonoscopia, em pacientes de risco médio, sem certeza de sua significância clínica. Em agosto de 2014, o teste de DNA foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), para rastreio populacional, cujo intervalo de aplicação não está estabelecido.

A variabilidade da sensibilidade e da especificidade reflete as características de cada teste, mas também é influenciada pela população estudada e pelas condições sob as quais as amostras foram coletadas, transportadas, armazenadas e ensaiadas.

Não se trata de testes específicos; eles atuam, fundamentalmente, no diagnóstico precoce da doença e não na prevenção, pois detectam presença de sangramento no trato digestivo e, quando positivos, devem ser avaliados por colonoscopia.

A literatura indica redução da mortalidade por câncer colorretal entre 15 e 33% com a realização anual desses testes, o que representa um ganho de vida semelhante ao observado na submissão à colonoscopia a cada 10 anos.

Detecção de toxinas A e B de *Clostridium difficile*

Clostridium difficile é uma bactéria que coloniza o cólon inferior de indivíduos saudáveis (até 3% dos adultos e 66% de bebês) sem provocar sintomatologia. Altas taxas de colonização podem ocorrer em adultos e crianças confinados em ambientes fechados, como hospitais, asilos e creches, pois os esporos são transmitidos por via fecal-oral. O desenvolvimento de sintomatologia ocorre quando há desequilíbrio da microbiota fecal, por meio da exposição a antibióticos, o que permite que o *C. difficile* cresça em níveis anormalmente elevados ou que algumas cepas elevem sua produção de toxinas, provocando uma grave inflamação do intestino, a colite pseudomembranosa.

Manifestações de diarreia associada a *C. difficile* com colite incluem diarreia aquosa (10 a 15 episódios/dia), dor e cólicas abdominais, febre baixa e

leucocitose. Os antibióticos mais frequentemente implicados na predisposição para a infecção por *C. difficile* são fluoroquinolonas, clindamicina, cefalosporinas e penicilinas. Manifestações de colite fulminante incluem dor abdominal grave ou difusa no quadrante inferior, diarreia, distensão abdominal, febre, hipovolemia, acidose láctica e leucocitose marcada. Complicações potenciais incluem megacólon tóxico e perfuração intestinal.

Assim, esforços devem ser concentrados na redução da suscetibilidade do paciente e na prevenção da transmissão da bactéria. Prevenção da transmissão de *C. difficile* é especialmente difícil, porque os esporos podem persistir nas superfícies ambientais durante meses e são resistentes a agentes de limpeza de uso geral e a géis à base de álcool, de maneira que a prevenção e o controle requerem uma série de intervenções e medidas de controle de infecção.

C. difficile produz duas toxinas principais que estão associadas com a doença: toxinas A e B. A toxina A, uma enterotoxina potente com capacidade citotóxica mínima, é responsável pela erosão da mucosa intestinal e resposta humoral no intestino. A segunda, citotoxina B, é lábil ao calor e provoca diminuição da síntese de proteínas, desorganização de filamentos de actina e perda de intracelular de potássio.

O diagnóstico deve basear-se na combinação de achados clínicos, avaliações endoscópica, colonoscópica ou histopatológica, que demonstram pseudomembranas no cólon, e resultados laboratoriais positivos para testes de detecção de toxinas.

O diagnóstico laboratorial é garantido apenas para pacientes com diarreia clinicamente significativa. As necessidades de ensaiar fezes não diarreicas, ou mesmo formadas, obtidas a partir do reto ou de dentro do cólon por via endoscópica, para detecção de toxinas ou por cultura para *C. difficile*, derivadas de pacientes infectados e com distensão mínima ou ausente do íleo ou cólon (em menos de 1% dos casos), devem ser comunicadas ao laboratório. Uma resposta à terapia específica é considerada sugestiva do diagnóstico.

É preconizada a utilização de uma amostra fecal coletada após o início dos sintomas e antes do oitavo dia, recente e refrigerada, não contaminada com urina ou água. Toxinas de *C. difficile* degradam sob temperatura ambiente em 2 horas após a coleta, portanto devem ser mantidas a 4ºC. Amostras não testadas imediatamente podem ser armazenadas por até 2 dias sob temperatura entre 2 e 8°C ou por até 6 meses sob temperatura de –20°C. Amostras refrigeradas ou congeladas precisam ser deixadas sob temperatura ambiente por cerca de 20 a 30 minutos antes da execução do ensaio.

Os testes laboratoriais podem ser: imunoensaio enzimático, imunocromatografia, PCR e citotoxicidade em cultura celular, os quais apresentam sensibilidades e especificidades variáveis, assim como tempo de execução e custo.

O ensaio de citotoxicidade de cultura de células é considerado padrão-ouro, mas exige trabalho intensivo e demora cerca de 2 dias, portanto não é clinicamente prático, mas essencial para estudos epidemiológicos. Testes de PCR em tempo real são altamente sensíveis e específicos e têm resultados disponibilizados em horas, mas ainda não estão presentes como testes de rotina. A enzima glutamato desidrogenase (GDH) é constituinte essencial presente em todos os isolados de *C. difficile*, e o ensaio imunoenzimático (EIA) para sua detecção não consegue distinguir entre cepas toxigênicas ou não, portanto é útil e sensível como teste para triagem, necessitando de testes posteriores mais específicos. Um passo de rastreio inicial em uma abordagem de múltiplos passos, que também consiste em testes posteriores com os ensaios mais específicos. Tanto o EIA como o teste imunocromatográfico (IC) para detecção de toxinas A e B de *C. difficile* são menos sensíveis do que o teste de citotoxicidade de cultura de células, mas de alta especificidade. Apresentam taxa relativamente elevada de falso-negativos, uma vez 100 a 1.000 pg de toxina devem estar presentes para que o ensaio seja positivo, mas o IC tem seus resultados disponibilizados em minutos, o que o torna uma abordagem alternativa subóptima para o diagnóstico.

Estudos relatam alguns algoritmos de passo múltiplo desenvolvidos para melhorar a precisão do teste de diagnóstico de infecção por *C. difficile*. Mostram que dois ou mais testes utilizados em série detectam cerca de 20% de novos casos, enquanto a repetição do mesmo teste para o mesmo episódio de diarreia apresenta valor limitado e deve ser descartada.

A abordagem de diagnóstico de suspeita recorrente de *C. difficile* é a mesma que para a infecção inicial. Não há papel clínico para o diagnóstico laboratorial entre os pacientes assintomáticos ou entre os pacientes em tratamento para a doença aguda, pois a positividade pode permanecer durante ou após a recuperação clínica.

Distúrbios gastrointestinais – detecção de calprotectina e lactoferrina

Doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas, principalmente, por doença de Crohn (DC), colite ulcerativa (CU) e colite indeterminada (CI), apresentam-se com dor abdominal crônica e mudança nos hábitos intestinais, sintomatologia semelhante à da síndrome do cólon irritável (SCI). DII são consideradas de baixa mortalidade e alta morbidade e derivadas da intera-

ção entre fatores ambiental, genético, microbiano e imunológico. A resposta imunológica é a principal responsável pelo desenvolvimento da inflamação, de modo que o intestino delgado, rico em células de defesa, tenha sua "inflamação fisiológica" alterada por células do sistema imune, com auxílio adicional de células de linhagens não imunológicas, epiteliais, mesenquimais, endoteliais e plaquetas. Na SCI, por sua vez, não ocorre inflamação, mas, sim, alteração da contratilidade do cólon, em decorrência de características físicas e/ou causas psicológicas.

A incidência dessas doenças tem aumentado atualmente, com sobreposição de sintomatologia, e o diagnóstico inclui, além da história clínica e exame físico, estudos estruturais por imagenologia e exames laboratoriais de sangue e fezes. A utilização de testes diagnósticos, simples e não invasivos, que as diferenciam, tem grande valia para o clínico, que pode, ainda, utilizá-los durante o acompanhamento individual do paciente, com obtenção de dados sobre a atividade da doença e resposta ao tratamento, assim como advertir sobre possíveis recidivas.

Partindo do princípio de que em DII a mucosa do cólon inflamado contém grande número de neutrófilos e que eles, quando sofrem desgranulação, lançam ao longo do intestino proteínas citoplasmáticas, elas foram estudadas e apontadas como marcadores de inflamação intestinal.

A detecção de biomarcadores fecais disponíveis é um teste de uso clínico recente para o diagnóstico e o acompanhamento de DII. Tanto a calprotectina quanto a lactoferrina são proteínas citosólicas liberadas por granulócitos neutrófilos e, em menor quantidade, por monócitos e macrófagos ativados; suas quantificações nas fezes permitem a diferenciação entre pacientes com DII e SCI.

A calprotectina apresenta propriedades bacteriostáticas e micostáticas semelhantes às de antibióticos, sugerindo função de defesa do organismo. É encontrada em saliva, soro, urina, líquido cefalorraquidiano (LCR) e fezes, por desgranulação granulócitos neutrófilos, sendo diretamente proporcional à gravidade da inflamação.

A calprotectina é resistente à degradação bacteriana no intestino e distribui-se de forma homogênea nas fezes, nas quais se mantém estável por até 7 dias sob temperatura ambiente. Pode ser quantificada por meio de testes de ELISA e imunocromatográficos, cuja interpretação de resultados ocorre no contexto de um valor de corte (*cut-off*), que exerce influência na acurácia diagnóstica dos testes. Normalmente, o ponto de corte para um TLR é especificado pelo fabricante, com valores variados, mas estudos apontam o valor de 50 mcg de calprotectina/g de fezes para todos os grupos etários acima de 4 anos de idade.

Geralmente, o nível de calprotectina mostra-se com valores decrescentes para pacientes com DII (alto), SCI e saudáveis.

Resultados negativos para calprotectina e lactoferrina fecais indicam ausência de inflamação intestinal causada por neutrófilos. Já os níveis de calprotectina fecal podem aumentar na presença de sangramento maior que 100 mL (menstruação), assim como em quaisquer situações que implicam a migração de neutrófilos para o intestino, como giardíase, neoplasias e infecções, alergias alimentares, além de sugerir continuidade de inflamação silenciosa, quando em pacientes tratados com corticosteroides ou, recentementemente, com anti-inflamatórios não esteroides. Índices elevados de calprotectina fecal são observados em crianças menores de 5 anos, sem associação efetiva.

Estudo realizado que correlaciona a atividade da doença endoscópica com biomarcadores resultou em 89% para calprotectina fecal, 73% para o índice de atividade clínica (CAI), 62% para proteína C reativa (PCR) elevada e de 60% para a leucocitose, mostrando que a calprotectina fecal foi o único marcador capaz de discriminar uma doença inativa de doenças leves, moderadas e altamente ativas, com destaque para a sua utilização em monitoração da atividade inflamatória.

A endoscopia, método invasivo e caro, tem sido o padrão-ouro para o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes com DII. Marcadores sorológicos apresentam baixa sensibilidade e especificidade e não determinam presença ou a ausência da DII ativa. Marcadores fecais têm um papel importante no diagnóstico, no acompanhamento, na previsão de recaídas e na avaliação da resposta ao tratamento.

A calprotectina fecal é o marcador mais estudado e solicitado pelos clínicos e altamente relacionado com lactoferrina fecal, que é também utilizada para distinguir doença intestinal orgânica da funcional. Normalmente, a solicitação não incui os dois.

A lactoferrina fecal, segundo relatos, apresenta precisão inferior quando comparada com calprotectina para o diagnóstico da DII, indicando que mais estudos são necessários, embora sua detecção seja útil na previsão de recaída clínica iminente nos pacientes, assim como na eficácia terapêutica para cicatrização da mucosa, em que são detectadas concentrações decrescentes desse marcador. Resultado falso-positivo pode ser percebido para crianças em aleitamento materno.

A detecção tanto da calprotectina como da lactoferrina em amostras fecais é ferramenta recente, não invasiva, de preços relativos e de resultados obtidos em minutos e se mostra promissora aos gastroenterologistas durante o acom-

panhamento de pacientes com DII, em razão da cronicidade dessas condições e do aparecimento precoce de sintomas.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41:483-95.
2. Alibrahim B, Aljasser M, Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: a mini-review. CJGH. 2015;29:(3):157-63.
3. Arcanjo ARL, de Lacerda MV, Alecrim WD, Alecrim MD. Avaliação dos testes rápidos Optimal-IT e ICT P.f./P.v. para o diagnóstico da malária, na atenção básica de saúde, no município de Manaus, Amazonas. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(1):88-90.
4. Assis TSM, et al. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. Epidemiol Serv Saúde, Brasília. 2008;17(2):107-16.
5. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. JAMA. 2015;313(4):398-408.
6. Blanshard C, Jackson AM, Shanson DC, Francis N, Gazzard BG. Cryptosporidiosis in HIV-seropositive patients. Q J Med. 1992;85(307-308):813.
7. Boyce RM, Muiru A, Reyes R, Ntaro M, Mulogo E, Matte M, et al. Impact of rapid diagnostic tests for the diagnosis and treatment of malaria at a peripheral health facility in Western Uganda: an interrupted time series analysis. Malar J. 2015;14:203.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ações de controle da malária: manual para profissionais de saúde na atenção básica/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 52p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos.)
9. Caccaro R. Clinical utility of calprotectin and lactoferrin in patients with inflammatory bowel disease: is there something new from the literature? Expert Rev Clin Immunol. 8(6):579-85.
10. Cancrini G, Iori A. Traditional and innovative diagnostic tools: when and why they should be applied. Parassitologia. 2004;46(1-2):173-6.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). False-positive laboratory tests for Cryptosporidium involving an enzyme-linked immunosorbent assay – United States, November 1997-March 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999;48:4.
12. Centers for Disease Control and Prevention. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern. Cryptosporidiosis. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/index.html>. (Acesso em: 27 abr 2015.)
13. Centers for Disease Control and Prevention. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern. Giardiasis. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/giardiase/index.html>. (Acesso em: 27 abr 2015.)

14. Centers for Disease Control and Prevention. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern. Amebiasis. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/amebiase/index.html>. (Acesso em: 27 abr 2015.)
15. Chapin K, Andrea S. APTIMA® Trichomonas vaginalis, a transcription-mediated amplification assay for detection of Trichomonas vaginalis in urogenital specimens. Expert Rev Mol Diagn. 2011;11(7):679-88.
16. Clerc O, Greub G. Routine use of point-of-care tests: usefulness and application in clinical microbiology. Clin Microbiol Infect. 2010;16(8):1054-61.
17. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-55.
18. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15(12):1053-66.
19. Dagan R, Fraser D, El-On J, Kassis I, Deckelbaum R, Turner S. et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for the detection of Cryptosporidium spp. in stool specimens from infants and young children in field studies. Am J Trop Med Hyg. 1995;52(2):134-8.
20. De Santis B, Santos EGB, Souza CSF, Chaves SAM. Desempenho do teste rápido imunocromatográfico (TRI) para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina: comparação com outros métodos sorológicos em cães suspeitos de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. Braz J Vet Res Anim Sci São Paulo. 2013;50(3):198-205.
21. Digby J, Fraser CG, Carey FA, McDonald PJ, Strachan JA, Diament RH, et al. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. J Clin Pathol. 2013;66(5):415-9.
22. Doing KM, Hamm JL, Jellison JA, Marquis JA, Kingsbury C. False-positive results obtained with the Alexon ProSpecT Cryptosporidium enzyme immunoassay. J Clin Microbiol. 1999;37(5):1582-3.
23. Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. Int J Cancer. 2011;128(1):3-11.
24. Farthing MJ, Mata L, Urrutia JJ, Kronmal RA. Natural history of Giardia infection of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth. Am J Clin Nutr. 1986;43(3):395-405.
25. Farthing MJ. Giardiasis. Gastroenterol Clin North Am. 1996;25:493-515.
26. Gisbert JP, McNicholl AG, Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(11):1746-54
27. Goka AK, Rolston DD, Mathan VI, Farthing MJ. The relative merits of faecal and duodenal juice microscopy in the diagnosis of giardiasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1990;84(1):66-7.

28. Goldenberg SD, Bisnauthsing KN, Patel A, Postulka A, Wyncoll D, Schiff R, et al. Point-of--care testing for clostridium difficile infection: a real-world feasibility study of a rapid molecular test in two hospital settings. Infect Dis Ther. 2014. [Epub ahead of print]
29. Goldenberg SD, Cliff PR, Smith S, Milner M, French GL. Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic Clostridium difficile. J Hosp Infect. 2010;74(1):48-54.
30. Hardin RE, Ferzli GS, Zenilman ME, Gadangi PK, Bowne WB. Invasive amebiasis and ameboma formation presenting as a rectal mass: an uncommon case of malignant masquerade at a western medical center. World J Gastroenterol. 2007;13(42):5659-61.
31. Hegazy MM, El-Tantawy NL, Soliman MM, El-Sadeek ES, El-Nagar HS. Performance of rapid immunochromatographic assay in the diagnosis of Trichomoniasis vaginalis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;74(1):49-53.
32. Hobbs MM, Seña AC. Modern diagnosis of Trichomonas vaginalis infection. Sex Transm Infect. 2013;89(6):434-8.
33. Huppert JS, Batteiger BE, Braslins P, Feldman JA, Hobbs MM, Sankey HZ, et al. Use of an immunochromatographic assay for rapid detection of trichomonas vaginalis in vaginal specimens. J Clin Microbiol. 2005;43(2):684-7.
34. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2014;370(14):1287-97
35. Jones HE, Lippman SA, Caiaffa-Filho HH, Young T, van de Wijgert JH. Performance of a rapid self-test for detection of Trichomonas vaginalis in South Africa and Brazil. J Clin Microbiol. 2013;51(3):1037-9.
36. Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2011;52(12):1451-7.
37. Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. Ther Adv Gastroenterol. 2015;8(1):23-36.
38. Lemos EM, Carvalho SF, Corey R, Dietze R. Avaliação do teste rápido utilizando o antígeno recombinante K39 no diagnóstico da leishmaniose visceral no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36 (Suppl 2):36-8.
39. Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malária rapid diagnostic tests in endemic settings. Clin Microbiol Infect. 2013;19:399-407.
40. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. 2015;110(3):444-54.
41. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(12):1569-82.

42. Morgan UM, Pallant L, Dwyer BW, Forbes DA, Rich G, Thompson RC. Comparison of PCR and microscopy for detection of Cryptosporidium parvum in human fecal specimens clinical trial. J Clin Microbiol. 1998;36(4):995-8.
43. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering/National Heart, Lung, and Blood Institute/National Science Foundation Workshop Faculty. Improving healthcare accessibility through point-of-care technologies. Clin Chem. 2007;53(9):1665-75.
44. Otten CM, Kok L, Witteman BJ, Baumgarten R, Kampman E, Moons KG, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. Clin Chem Lab Med. 2008;46(9):1275-80.
45. Peeling RW, Mabey D. Point-of-care tests for diagnosing infections in the developing world. Clin Microbiol Infect. 2010;16(8):1062-9.
46. Penhalbel Rde S, Fugikaha E, Lorenzetti A, Alves RT, Cavasini CE, Rossit AR, et al. Evaluation of an immunochromatography test for malaria diagnosis under different storage conditions. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(2):194-5.
47. Pereira VV, Conceição Ada S, Maximiano LH, Belligoli Lde Q, Silva ES. Laboratory diagnosis of amebiasis in a sample of students from southeastern Brazil and a comparison of microscopy with enzyme-linked immunosorbent assay for screening of infections with Entamoeba sp. Rev Soc Bras Med Trop. 2014;47(1):52-6.
48. Public Health England. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. Mark H. Wilcox. Crown, 2013. p.29.
49. Secor WE, Meites E, Starr MC, Workowski KA. Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. Am J Trop Med Hyg. 2014;90(5):800-4.
50. Stragier E, Van Assche G. The use of fecal calprotectin and lactoferrin in patients with IBD. Review. Acta Gastroenterol Belg. 2013;76(3):322-8.
51. Takashima Y, Shimada T, Yokozawa T. Clinical benefit of measuring both haemoglobin and transferrin concentrations in faeces: demonstration during a large-scale colorectal cancer screening trial in Japan. Diagnosis. 2015;2(1):53-9.
52. Turkay C, Kasapoglu B. Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. Clinics. 2010;65(2):221-31 .
53. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2008;149(9):627-37.
54. Van Lint P, Rossen JW, Vermeiren S, Ver Elst K, Weekx S, Van Schaeren J, et al. Detection of Giardia lamblia, Cryptosporidium spp and Entamoeba histolytica in clinical stool samples by using multiplex real-time PCR after automated DNA isolation. Acta Clin Belg. 2013;68(3):188-92.
55. Walia K. Point-of-care investigations in pediatric care to improve health care in rural areas. Indian J Pediatr. 2013;80(7):576-84.

9. Modelo de implantação de testes laboratoriais remotos

9.1. Coagulação

IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

A ANTICOAGULAÇÃO ORAL (ACO) está indicada para o tratamento e a prevenção de episódios tromboembólicos arteriais ou venosos. Os ACO mais comumente utilizados são os antagonistas da vitamina K (AVK), entre eles, a warfarina. Embora eficazes no tratamento e na prevenção do tromboembolismo, os AVK têm uma janela terapêutica estreita, aferida pelo tempo de protrombina (TP), expresso pela razão normalizada internacional (RNI). Na maioria dos casos, o efeito terapêutico dos AVK é eficaz com RNI na faixa entre 2,0 e 3,0. No entanto, o efeito anticoagulante do medicamento apresenta grande variabilidade inter e intraindividual, sendo as interações medicamentosas e dietéticas os principais fatores responsáveis por essa variabilidade. Dessa forma, o monitoramento adequado da RNI é recomendado para o ajuste periódico da dose, da manutenção do efeito terapêutico e da prevenção de eventos adversos dos AVK. A permanência dentro da faixa terapêutica está inversamente relacionada com a incidência de hemorragias e eventos tromboembólicos.

O monitoramento frequente da RNI, a cada 2 a 4 semanas, é importante para garantir a eficácia e a segurança do tratamento com AVK, porém pode comprometer a adesão do paciente ao tratamento.

MODELOS DE MONITORAMENTO DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM AVK

O monitoramento da ACO deve seguir um modelo que inclua a educação do paciente, o acompanhamento e a comunicação sobre os resultados e as doses e o controle sistemático da RNI.

Os modelos atualmente empregados são: serviço não especializado, serviço especializado e controle domiciliar.

O atendimento em serviço não especializado consiste na coleta de sangue venoso em laboratório de análises clínicas e posterior comparecimento à consulta médica para avaliação do resultado da RNI e ajuste de dose da medicação. As desvantagens desse modelo residem no fato de que visitas repetidas ao serviço para cada monitoramento da anticoagulação podem comprometer a adesão ao tratamento e também no fato de que o ajuste da dose do AVK é feito com base em um resultado de RNI anterior à data da consulta. Tendo em vista a grande variabilidade intraindividual da RNI nos pacientes em uso de AVK, o resultado pode não representar o estado do paciente no momento do atendimento, e eventuais ajustes de dose nessa situação poderiam expor o paciente ao risco de sangramento ou trombose.

O modelo de atendimento especializado consiste em se realizar, no mesmo dia, a aferição da RNI em laboratório clínico, ou por teste laboratorial remoto (TLR), e a consulta para controle da dose do AVK. Os pacientes recebem uma ficha clínica e receituários específicos, que auxiliam no manejo da anticoagulação. O uso de monitores portáteis para TLR é indicado nesse modelo por otimizar o atendimento, uma vez que o resultado rápido diminui o tempo de espera do paciente no serviço e pode melhorar a adesão dele ao tratamento.

IMPLANTAÇÃO DO SERVIÇO ESPECIALIZADO NO ATENDIMENTO DE PACIENTES EM ANTICOAGULAÇÃO ORAL NO HEMOCENTRO DA UNICAMP

O atendimento ao paciente anticoagulado realizado no ambulatório do Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), em Campinas, SP, desde o início da década de 1990, baseia-se em três momentos: dosagem da RNI, triagem dos pacientes por enfermeiros e posterior atendimento médico daqueles que necessitam de ajuste da medicação.

Em 2007, a dosagem da RNI, até então realizada no laboratório de hemostasia do hemocentro, passou a ser realizada por TLR. Inicialmente, os exames dos pacientes eram realizados em duplicata, no coagulômetro e no laboratório central. Essa experiência possibilitou a validação dos resultados da RNI fornecidos pelo TLR, detalhada a seguir, e a implantação definitiva do TLR, em substituição ao teste convencional.

O fluxo atual de atendimento ao anticoagulado inicia-se pela recepção e pelo cadastro do paciente para atendimento, avaliação de enfermagem e avaliação médica. Na avaliação de enfermagem, os pacientes são submetidos à anamnese referente à anticoagulação e realizam a aferição da RNI por TLR. Caso o paciente não apresente queixas clínicas e o resultado da RNI esteja dentro da faixa terapêutica, ele é liberado pela equipe de enfermagem. Havendo necessidade de ajuste da dose do AVK ou averiguação de queixas clínicas, o paciente, então, passa por consulta médica.

O emprego do TLR no atendimento ao paciente anticoagulado possibilitou a melhora significativa no fluxo do ambulatório. O tempo total de atendimento, desde a chegada até a liberação do paciente, reduziu sensivelmente. Antes da aferição da RNI por TLR, o tempo de atendimento era, em média, de 6 horas, reduzindo-se atualmente para 1 a 2 horas. Houve também melhora da adesão do paciente ao tratamento e da eficácia na manutenção do alvo terapêutico.

AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DO TESTE LABORATORIAL REMOTO EM COMPARAÇÃO COM O TESTE LABORATORIAL CONVENCIONAL EM COAGULÔMETRO AUTOMATIZADO

Os TLR para determinação do TP já foram validados em vários contextos, como clínicas de ACO, ambientes hospitalares e em populações pediátricas. Com o início do uso rotineiro do TLR no monitoramento da terapia com AVK no ambulatório de controle de ACO, optou-se por realizar uma validação do teste no serviço, avaliando a acurácia do TLR (CoaguCheck XS) em comparação com o teste tradicional, realizado em um coagulômetro automatizado. Foram incluídos no estudo 170 pacientes consecutivos acompanhados no ambulatório de anticoagulação do Hemocentro da Unicamp, totalizando 200 testes. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição, e os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão. O estudo foi realizado entre abril e julho de 2008.

Para a análise convencional da RNI em coagulômetro automatizado, foram coletadas amostras de 3,5 mL de sangue venoso em tubo a vácuo com citrato 3,2% por meio de venopunção periférica. O plasma das amostras foi obtido por centrifugação a 3.000 rpm durante 15 minutos. O teste foi realizado no analisador automático AMAX Destiny (DPC Medlab, Los Angeles, EUA), com tromboplastina cálcica de cérebro de coelho (Simplastin Excel, Biomérieux, França), com ISI de 1,15. Todas as etapas do teste foram realizadas de acordo com os procedimentos operacionais utilizados rotineiramente no ambulatório. O teste de TP de referência realizado no laboratório de hemostasia participa de um programa de controle de qualidade externa da UK NEQAS. Simultaneamente à coleta do sangue venoso para o teste convencional, foi realizada a determinação da RNI por intermédio do TLR no equipamento CoaguCheck XS. A coleta de sangue capilar foi feita por uma pequena perfuração com lanceta no dedo indicador direito do paciente, e uma amostra de 10 µL foi colocada sobre uma tira contendo tromboplastina humana recombinante com ISI de 1,0, conforme as orientações do fabricante. O resultado do teste é expresso por meio da RNI.

Foram realizadas 200 análises simultâneas nos 170 pacientes incluídos no estudo. A idade média dos pacientes foi de 50 anos (18 a 84 anos). As indicações para uso de AVK foram profilaxia do tromboembolismo venoso em 86 pacientes (50,6%) e profilaxia de embolia arterial em pacientes com fibrilação atrial crônica e próteses valvares em 94 pacientes (50,4%). Com base nos resultados obtidos pelo método convencional, as análises foram ainda subdivididas nos seguintes subgrupos: RNI < 2,0: 72 pacientes (36%); RNI 2,0-3,0: 101 pacientes (50,5%); RNI > 3,0: 27 (13,5%). O coeficiente de correlação (R) entre os valores de RNI do CoaguCheck XS e os do teste laboratorial foi muito satisfatório, com coeficiente de correlação de Pearson de 0,91 ($P < 0,0001$) (Figura 1). Os resultados obtidos pelo TLR foram em média 0,08 unidades de RNI menores do que o TP clássico, o que está de acordo com outros relatos da literatura (Tabela 1). O percentual de resultados em que a diferença da RNI foi superior a 15%, valor considerado inadequado pelos critérios da EAA/ACAT, foi de 15% (n = 30).

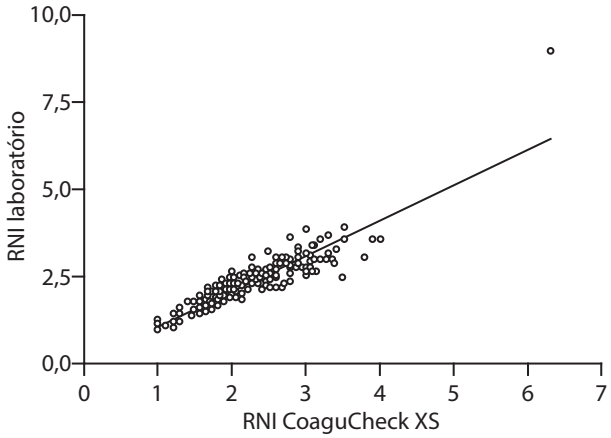


FIGURA 1 Avaliação da correlação entre as RNI obtidas por meio de coagulômetro automatizado e por teste laboratorial remoto, com coeficiente de correlação de Pearson de 0,91 ($P < 0,0001$).

TABELA 1 Diferenças entre os resultados de RNI obtidos pelo TP clássico e por TLR

Resultados	TP clássico	TLR
RNI (média ± DP)	2,30 ± 0,77	2,22 ± 0,7
Diferença média entre métodos (média ± DP)	–0,08 ± 0,32	
Resultados com diferença ≥ 0,5 unidades	4%	
Resultados com diferença ≥ 15% entre métodos	15%	
RNI < 2,0 (n = 72)		
Diferença média entre métodos	–0,11 ± 0,16	
Resultados com diferença ≥ 0,5 unidades	0	
Resultados com diferença ≥ 15% entre métodos	14,8%	
RNI 2,0-3,0 (n = 101)		
Diferença média entre métodos (média ± DP)	–0,08 ± 0,27	
Resultados com diferença ≥ 0,5 unidades	5%	
Resultados com diferença ≥ 15% entre métodos	15,6%	

(continua)

TABELA 1 Diferenças entre os resultados de RNI obtidos pelo TP clássico e por TLR *(continuação)*

Resultados	TP clássico	TLR
RNI > 3,0 (n = 23)		
Diferença média entre métodos (média ± DP)	0,05 ± 0,69	
Resultados com diferença ≥ 0,5 unidades	13%	
Resultados com diferença ≥ 15% entre métodos	26%	

RNI: relação normatizada internacional; TP: tempo de protrombina; TLR: teste laboratorial remoto; DP: desvio-padrão.

Além da avaliação estatística da correlação entre os métodos, é importante a análise da concordância clínica entre os resultados gerados pelos dois métodos. Essa análise consiste na avaliação dos resultados cuja discrepância implicaria a adoção de conduta distinta em relação ao ajuste da dose do anticoagulante. Considerando os limites de RNI < 2 e > 3,5 para ajustes de dose, em 84% (n = 74) das vezes, houve concordância clínica entre os métodos no que diz respeito ao ajuste de dose a ser adotado. Os resultados implicariam uma frequência de discordância clínica de 12,5% (n = 25). A magnitude da diferença entre os valores de RNI obtidos pelos dois métodos nos 25 pacientes foi de 0,24 unidades de RNI, valor que pode ser considerado pouco significativo ao ajuste da dose de AVK. De fato, nenhum dos pacientes apresentou uma diferença acima de 0,5 unidades de RNI entre os dois métodos. Cabe destacar que em nenhum dos casos a discordância entre os métodos levaria a condutas antagônicas (elevação x redução da dose ou vice-versa).

Para a avaliação da distribuição da magnitude da diferença entre os resultados obtidos pelas duas metodologias, foram produzidos diagramas de Bland-Altman (Figura 2). A diferença média entre os métodos manteve-se estável em RNI até 3, elevando-se quando atingiu-se a faixa supraterapêutica. A maior parte dos estudos clínicos realizados para validação de TLR do TP confirma essa tendência de discrepância crescente entre os métodos. Por esse motivo, alguns autores recomendam a determinação do TP por métodos tradicionais quando o resultado do TLR é maior do que 3. O impacto clínico dessa discrepância é desconhecido e possivelmente limitado, já que em pacientes com intoxicação dicumarínica pequenas diferenças no valor da RNI influenciariam pouco a conduta imediata.

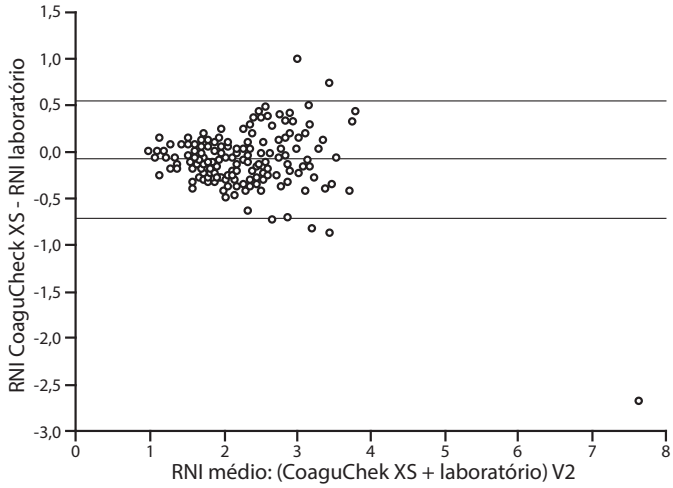


FIGURA 2 Diagrama de Bland-Altman mostrando a magnitude da diferença entre a RNI obtida por meio de coagulômetro automatizado ou de teste laboratorial remoto.

Após essa validação inicial do CoaguCheck XS, restou a dúvida em relação à acurácia do teste em valores supraterapêuticos de RNI. Por essa razão, optou-se por realizar um segundo estudo de validação do aparelho, dessa vez avaliando todos os pacientes do ambulatório de ACO que apresentassem valores de RNI acima de 3,5. O estudo foi realizado no período de junho de 2010 até janeiro de 2011. O teste laboratorial foi realizado no analisador automático BCS XP (Siemens Healthcare, Marburgo, Alemanha), com tromboplastina cálcica com ISI de 0,97 (Tromborel, Siemens Healthcare, Marburgo, Alemanha). Simultaneamente à coleta do sangue venoso para o teste convencional, foi realizada a determinação da RNI por meio do TLR no equipamento CoaguCheck XS.

Foram incluídos um total de 124 pacientes no estudo e realizadas 160 medições da RNI paralelamente. A idade média dos pacientes foi de 49 anos (13 a 78 anos). As indicações para uso de AVK foram profilaxia do tromboembolismo venoso em 53,7% dos pacientes, profilaxia de embolia arterial em pacientes com fibrilação atrial crônica e próteses valvares em 16,1% e outras causas em 30,2% dos pacientes. O resultado médio da RNI realizado no TLR foi de 4,52 ± 0,96 (variação entre 3,5 e 8,0) em comparação com 4,03 ± 0,95 (variação entre 2,15 e 7,81) no teste convencional. O coeficiente de correlação (R) entre os valores de RNI do CoaguCheck XS e do teste laboratorial foi muito satisfatório,

com coeficiente de correlação de Pearson de 0,86 ($P < 0,0001$) (Figura 3). Os resultados obtidos pelo TLR foram em média 0,49 de RNI maiores do que o TP clássico e estão em concordância com a literatura. O gráfico de Bland-Altman mostra a distribuição das diferenças entre os dois métodos, com o TLR exibindo uma diferença média dos resultados de –0,56%, com os limites de concordância variando entre –1,62% e 0,5% (Figura 4). Os resultados do TLR e do laboratório convencional apresentaram uma diferença de RNI ≤ 0,5 unidades em 75/148 pacientes (50,6%).

Apesar da maior diferença entre os dois métodos em termos de valores de RNI nesse estudo realizado com pacientes acima da faixa terapêutica, é importante mencionar que valores elevados de RNI não são adequados para estudos de acurácia, porque valores altos de RNI são excluídos dos processos de calibração, sendo difícil determinar o verdadeiro valor da RNI por qualquer metodologia. Dessa forma, a melhor maneira de avaliar os resultados não é com valores absolutos de RNI, mas sim com a relação entre eles sobre o impacto clínico. Em relação à comparação entre os métodos em termos de implicação clínica, a concordância de condutas foi de 60,8%. A concordância para os resultados de RNI por TLR entre 3,5 e 4,9 foi de 77,9%, e acima de 5,0 foi de 61,3%. O coeficiente

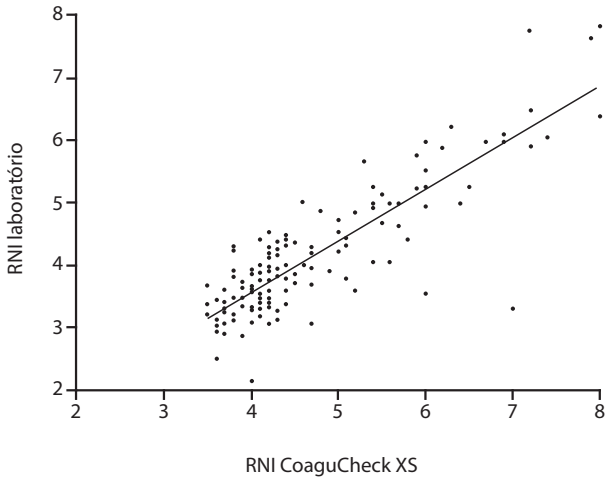


FIGURA 3 Avaliação da correlação entre as RNI obtidas por meio de coagulômetro automatizado e por teste laboratorial remoto, com coeficiente de correlação de Pearson de 0,086 ($P < 0,0001$).

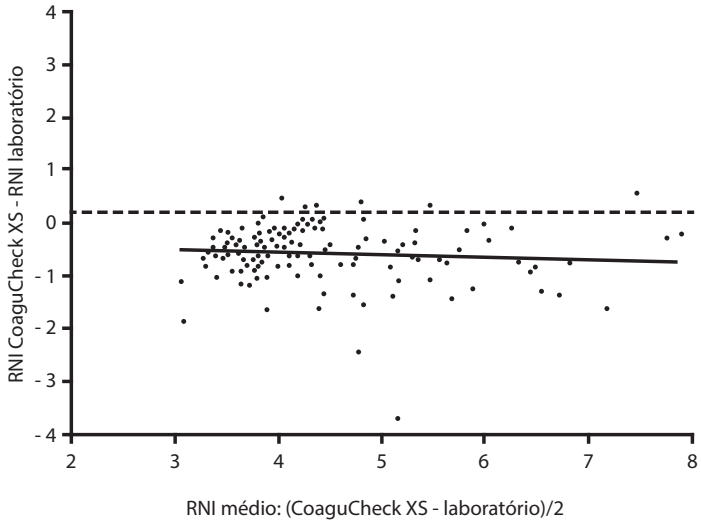


FIGURA 4 Diagrama de Bland-Altman mostrando a magnitude da diferença entre a RNI obtida por meio de coagulômetro automatizado ou de teste laboratorial remoto.

kappa (κ) de concordância foi bom (κ = 0,44, IC95%: 0,24-0,63), com maior concordância em RNI acima de 5,0 (κ = 0,58, IC95%: 0,42-0,72). Dentre todos os resultados obtidos pelo TLR com valor de RNI acima de 3,5, 3,7%, dentro da faixa terapêutica quando repetidos pelo teste laboratorial convencional, ou seja, nos 3,7% dos casos, o TLR determinaria uma mudança de conduta desnecessária. Novamente, destaca-se que em nenhum dos casos a discordância entre os métodos levaria a condutas antagônicas (elevação x redução da dose ou vice-versa).

Consideram-se que os resultados em termos de concordância clínica foram bons, sendo que as diferenças encontradas não teriam impacto clínico importante. A maior razão para isso é que não há uma concordância na literatura em termos de conduta a ser tomada em casos com RNI supraterapêutica em pacientes que não apresentam sangramentos. Dessa forma, as condutas são baseadas no julgamento médico caso a caso, e as pequenas diferenças de RNI encontradas não causam impacto relevante. Assim, não é necessário repetir por teste convencional a RNI supraterapêutica do TLR. No entanto, é importante ressaltar que o mais recente *guideline* da American College of Chest Physicians (ACCP) recomenda que seja administrada uma dose de vitamina K se o valor da RNI for maior do que 10,0 (grau de evidência 2C). Como o limite superior

de leitura do CoaguCheck XS é 8,0, adota-se a prática de repetir o teste no coagulômetro automatizado quando a leitura do TLR é de 8,0. Nos demais valores de RNI, considera-se que o CoaguCheck XS é um teste confiável e com acurácia adequada quando comparado ao teste laboratorial convencional.

AUTOTESTE E AUTOCONTROLE NO CONTROLE DA ANTICOAGULAÇÃO COM AVK

A introdução dos monitores portáteis para aferição da RNI utilizando o TLR permite que o paciente realize o teste em seu domicílio e tenha a dose do AVK orientada pela equipe médica (autoteste) ou realize o teste e adapte a dose de acordo com o resultado obtido (automonitoramento). Uma recente metanálise que incluiu 22 estudos e 8.413 pacientes demonstrou menores mortalidade e risco tromboembólico e risco de sangramento grave semelhante quando a estratégia foi comparada ao controle tradicional. Os programas de autocontrole apresentaram resultados superiores aos do autoteste. Além disso, na maioria dos estudos, é relatada maior qualidade de vida.

Contudo, o custo é um ponto importante, pois o valor das tiras para cada medida, associado ao aumento no número de avaliações, pode impactar no orçamento público ou privado. Pela grande diversidade no modelo de atendimento de cada país, esses valores podem ser bastante diferentes. Contudo vale a pena ressaltar que, quando os serviços de saúde não disponibilizam um atendimento que permita o controle adequado da RNI, as consequências econômicas associadas a maior morbidade e mortalidade pelas complicações tromboembólicas e hemorrágicas têm elevado impacto financeiro. Também para pacientes que residam em locais distantes, ou que não tenham um serviço de controle de RNI, essa opção é bastante interessante.

De qualquer forma, esse tipo de controle não é indicado para todo paciente sob anticoagulação com AVK. Normalmente, há algumas diretrizes na seleção que incluem: duração da anticoagulação mínima de 6 meses e bem controlada, desejo do paciente de participar e capacidade de ser treinado no programa de autocontrole. Alguns fatores que foram associados ao comprometimento no treinamento foram idade, antecedente de acidente vascular cerebral, baixo nível cognitivo, analfabetismo e falta de destreza para realização do exame.

O paciente que é selecionado para esse tipo de monitoramento deve participar de um programa de treinamento que inclui uma explanação sobre o exame e sua interpretação, o ajuste de dose do AVK baseado em um algoritmo

(autocontrole) e a frequência da monitoração; e sessões práticas (no mínimo duas) sobre o modo de operação do monitor portátil incluindo controle interno, obtenção da amostra de sangue digital, identificação de possíveis causas de erro e gravação dos resultados. Muitos dos aparelhos já têm *softwares* que possibilitam informações, como a realização inadequada de um teste e o histórico dos exames realizados, entre outros.

O ideal é que os pacientes que participam desses programas sejam acompanhados semestralmente e que tenham os resultados registrados, caso o aparelho não tenha essa capacidade. Os pacientes devem ser orientados a realizar a aferição da RNI por método laboratorial convencional, caso os valores ultrapassem 8,0.

No ambulatório de anticoagulação do Hemocentro de Campinas, adquiriu-se a experiência com 25 pacientes com diagnóstico de trombose venosa de repetição sob anticoagulação bem controlada há, no mínimo, 6 meses (TTR > 65), selecionados para um programa utilizando o CoaguCheck XS. Inicialmente, os pacientes foram treinados para o autocontrole, por meio de seis visitas, duas vezes por semana, e após esse período o aparelho era liberado para o controle domiciliar. Nos primeiros 3 meses, o paciente realizava um exame por semana e ligava para o serviço, relatando o valor da RNI para ajuste da dose do AVK. Após 3 meses, caso o paciente estivesse motivado e tivesse aderido adequadamente às orientações, era convidado a participar do programa de automonitoramento. Nesse período, foram feitos contatos telefônicos semanais e consultas trimestrais em que o paciente respondia um formulário sobre qualidade de vida específico para anticoagulação. Seis pacientes saíram do estudo (dois por má aderência, um por gestação, um por finalização do tratamento, um por labilidade da RNI e um por morte acidental), e o TTR e a qualidade de vida foram mantidos estáveis por todo o período do estudo, com a duração média de 12 meses. Os resultados foram bastante promissores, demonstrando que o serviço público pode indicar esse tipo de abordagem, desde que a seleção e o treinamento dos pacientes sejam adequados.

BIBLIOGRAFIA

1. Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, Bauman ML, Kuhle S, Howlett-Clyne S, et al. Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. Thromb Haemost. 2008;99(6):1097-103.
2. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. J Clin Pathol. 2007;60(3):311-4.

3. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self- management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med. 2011;154(7):472-82.
4. Christensen TD, Larsen TB, Jensen C, Maegaard M, Sørensen B. International normalised ratio (INR) measured on the CoaguChek S and XS compared with the laboratory for determination of precision and accuracy. Thromb Haemost. 2009;101(3):563-9.
5. Colella MP, Fiusa MM, Orsi FL, de Paula EV, Annichino-Bizzacchi JM. Performance of a point-of-care device in determining prothrombin time in an anticoagulation clinic. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012;23(2):172-4.
6. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FD. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. J Clin Pathol. 2002;55(11):845-9.
7. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J. 2006;27(16):1979-2030.
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2011;123(10):e269-367.
9. Hashimoto VA, De Paula EV, Colella MP, Luz Fiusa MM, Montalvao SA, Machado TF, et al. Performance of a point-of-care device in determining prothrombin time in supra-therapeutic INRs. Int J Lab Hematol. 2013;35(2):211-6.
10. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006;367(9508):404-11.
11. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e152S-84S.
12. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2003;349(11):1019-26.
13. Kong MC, Lim TG, Ng HJ, Chan YH, Lee LH. Feasibility, cost-effectiveness and patients' acceptance of point-of-care INR testing in a hospital-based anticoagulation clinic. Ann Hematol. 2008;87(11):905-10.

14. Lawrie AS, Hills J, Longair I, Green L, Gardiner C, Machin SJ, et al. The clinical significance of differences between point-of-care and laboratory INR methods in over-anticoagulated patients. Thromb Res. 2012;130(1):110-4.
15. Levi M, Hobbs FD, Jacobson AK, Pisters R, Prisco D, Bernardo A, et al. Improving antithrombotic management in patients with atrial fibrillation: current status and perspectives. Semin Thromb Hemost. 2009;35(6):527-42.
16. Meijer P, Kluft C, Poller L, van der Meer FJ, Keown M, Ibrahim S, et al. A national field study of quality assessment of CoaguChek point-of-care testing prothrombin time monitors. Am J Clin Pathol. 2006;126(5):756-61.
17. Moon JR, Jeong SI, Huh J, Lee HJ, Park PW, Kang IS. Accuracy of CoaguChek XS for point-of-care antithrombotic monitoring in children with heart disease. Ann Clin Lab Sci. 2010;40(3):247-51.
18. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. Thromb Res. 2008;123(2):381-9.
19. Plesch W, Van Den Besselaar AMHP. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. Int J Lab Hematol. 2009;31(1):20-5.
20. Poller L, Keown M, Ibrahim SA, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Tripodi A, et al. Quality assessment of CoaguChek point-of-care prothrombin time monitors: comparison of the European community-approved procedure and conventional external quality assessment. Clin Chem. 2006;52(10):1843-7.
21. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Managing oral anticoagulation therapy: improving clinical outcomes. A review. J Clin Pharm Ther. 2008;33(6):581-90.
22. Sobieraj-Teague M, Daniel D, Farrelly B, Coghlan D, Gallus A. Accuracy and clinical usefulness of the CoaguChek S and XS Point of Care devices when starting warfarin in a hospital outreach setting. Thromb Res. 2009;123(6):909-13.
23. Torreiro EG, Fernández EG, Rodríguez RM, López CV, Núñez JB. Comparative study of accuracy and clinical agreement of the CoaguChek XS portable device versus standard laboratory practice in unexperienced patients. Thromb Haemost. 2009;101(5):969-74.
24. Urwyler N, Staub LP, Beran D, Deplazes M, Lord SJ, Alberio L, et al. Is perioperative point-of-care prothrombin time testing accurate compared to the standard laboratory test? Thromb Haemost. 2009;102(4):779-86.
25. Williams VK, Griffiths AB. Acceptability of CoaguChek S and CoaguChek XS generated international normalised ratios against a laboratory standard in a paediatric setting. Pathology. 2007;39(6):575-9.

9.2. Troponina

Atualmente, o tempo é precioso nos atendimentos médicos realizados em pronto atendimentos, prontos-socorros e unidades de emergência. A quantidade muito grande de atendimentos no dia a dia faz com que os serviços de saúde busquem alternativas que agreguem valor no diagnóstico e otimizem o tempo do atendimento.

Na avaliação do paciente com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA), a utilização da troponina em plataformas de testes laboratoriais remotos (TLR) pode ser uma alternativa para os serviços de saúde, mas a decisão deve ser avaliada criteriosamente.

Desde seu lançamento até os dias de hoje, a indústria diagnóstica trabalha bastante para implementar a sensibilidade dos ensaios. Com tamanha importância diagnóstica, vários fornecedores ofertaram produtos no mercado. Existem diversos ensaios disponíveis para diferentes plataformas automatizadas e TLR.

De maneira geral, o teste mais sensível e com a menor imprecisão é o ideal. Para esse ensaio, o problema fica apenas com a interpretação dos resultados.

Como existem diferentes aplicações do ensaio e o Brasil é muito grande e possui diferentes estruturas de clínicas, pronto atendimentos, prontos-socorros e hospitais, é necessária a discussão de alguns pontos para a escolha do ensaio de troponina.

Pontos a serem discutidos em parceria com o grupo de médicos do corpo clínico do hospital (emergência e cardiologia) para a aplicação em SCA:

- demanda de solicitações;
- característica da população atendida;
- distância do laboratório central – para avaliação dos TLR;

- definição do intervalo entre as dosagens (curva) e a avaliação do delta de variação entre as dosagens (absoluto ou percentual).

Características dos ensaios a serem consideradas pelo laboratório para a escolha do ensaio:

- sensibilidade analítica e funcional;
- imprecisão;
- limitações/interferentes.

É preciso considerar sempre os outros fatores relacionados ao serviço prestado pelo fornecedor na escolha de um teste ou um menu de testes: preço, prazo de entrega, assistências técnica e científica, entre outros.

Existem grandes diferenças entre os diversos ensaios disponíveis; de maneira geral, os ensaios automatizados apresentam desempenho melhor que os TLR. Deve-se lembrar que o laboratório precisa realizar uma validação do ensaio escolhido, independentemente das informações contidas na bula do fabricante.

Na suspeita clínica de SCA, dependendo do ensaio utilizado, podem ocorrer resultados verdadeiramente falso-positivos e falso-negativos:

- resultados falso-positivos podem ocorrer na presença de hemólise (Figura 1) ou anticorpos hetelófilos – anti-HAMA, dependendo da metodologia utilizada;
- resultados falso-negativos ocorrem principalmente nos equipamentos/dispositivos TLR que não possuem sensibilidade analítica e funcional para detectar pequenas concentrações de troponina circulante. Dependendo do método, a hemólise também pode ser causa de resultado falso-negativo (Figura 1).

Informar o valor de referência no laudo é parte da responsabilidade do laboratório clínico.

Atualmente, os *guidelines* recomendam aplicar o percentil 99 para a avaliação dos pacientes com SCA, mas existe a tendência para que os valores normais sejam definidos por sexo e faixa etária.

O tempo de atendimento total (TAT) ideal recomendado pelas diretrizes, para a liberação de um teste de troponina em um laboratório central, é de 60 minutos. Caso o laboratório não exceda esse tempo, o serviço de saúde deve considerar a utilização de um TLR.

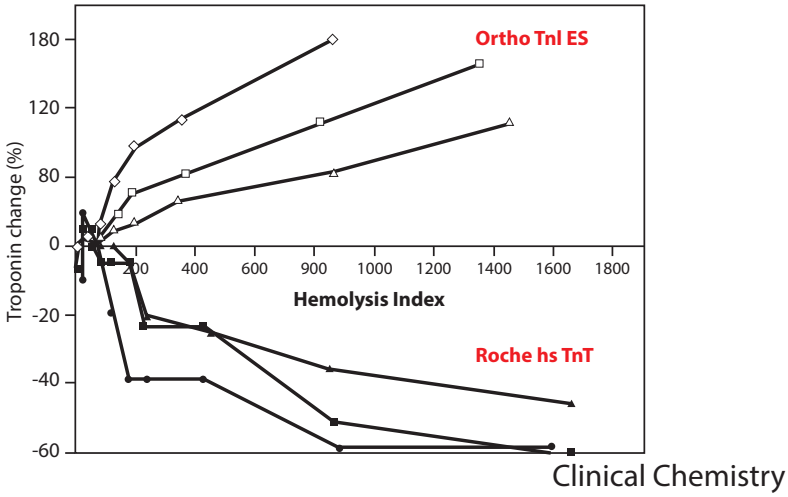


FIGURA 1 Estudo de caso: efeito da hemólise no ensaio de troponinas cardíacas I e T.

Fonte: adaptada de Bais, 2010.

Todas as pessoas possuem uma quantidade pequena de troponina cardíaca circulante. Com a chegada dos ensaios mais sensíveis, os valores passam a ser quantificados. Os homens apresentam concentrações de troponina maiores que as mulheres, e, se houver qualquer dano ao cardiomiócito, os valores sofrem variação. A quantidade de troponina liberada e o tempo que ela permanece elevada na corrente sanguínea dependem do processo fisiopatológico pelo qual ela foi liberada (p.ex., infarto, embolia pulmonar, cirurgias, sepse, insuficiência cardíaca, pericardite ou miocardite).

Todas essas informações sobre os diferentes ensaios, as rotinas diagnósticas e a interpretação dos resultados de troponina ainda são muito pouco difundidas, por isso os serviços de saúde devem buscar a capacitação constante do corpo clínico e dos profissionais de laboratório.

BIBLIOGRAFIA

1. Bais R. The effect of sample hemolysis on cardiac troponin I and T assays. Clin Chem. 2010; 56(8):1357-9.

2. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). Highlight: high-sensitivity assays for cardiac troponins. 2015;53(5).

9.3. Experiência da integração de múltiplos equipamentos em testes laboratoriais remotos

O Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM), localizado na cidade de Fortaleza, é uma unidade terciária especializada que integra a rede estadual do Sistema Único de Saúde do Estado do Ceará. Possui 348 leitos e é um serviço de referência na área cardiovascular e de pneumologia. Atua, basicamente, no diagnóstico e no tratamento de doenças cardíacas e pulmonares, dispõe de todos os procedimentos de alta complexidade nessas áreas e é referência no transplante cardíaco de adultos e crianças. É uma instituição pioneira na Região Nordeste do Brasil em implantes de coração artificial, que corresponde a um dispositivo de assistência ventricular usado como suporte circulatório em pacientes da lista de espera do transplante. Desde junho de 2011, tornou-se o primeiro hospital do Norte e do Nordeste a realizar a cirurgia de transplante pulmonar.

Este capítulo tem como objetivo apresentar a experiência do HM no processo de implantação do teste laboratorial remoto (TLR).

A instituição tem como filosofia a busca de soluções inovadoras com a finalidade de beneficiar a assistência à população, de forma humanizada e com qualidade. Assim, o Setor de Patologia Clínica vem, sistematicamente, trabalhando na redução do tempo de liberação dos resultados laboratoriais e auxiliando o corpo clínico a oferecer um tratamento mais rápido e eficiente. Assim, entre as medidas colocadas em prática, estão a aquisição e a implantação do TLR para os exames de gasometria, marcadores cardíacos e coagulação, incluindo a instalação de um sistema informatizado para a integração e o gerenciamento dos testes realizados.

Atualmente, o hospital possui um parque de seis equipamentos analisadores que realizam aproximadamente sete mil exames de gasometrias por mês na análise de gases sanguíneos, CO-oximetria, eletrólitos, glicose e lactato. Em razão da magnitude do hospital e pelos procedimentos de alta complexidade executados, observou-se a necessidade de alocar os equipamentos estrategicamente, os quais foram disponibilizados para as seguintes unidades: um equipamento na unidade de emergência, um equipamento na unidade de terapia intensiva (UTI) cardiopulmonar, dois equipamentos no centro de terapia intensiva, um na UTI respiratória e um no laboratório central. O sistema informatizado responsável pelo gerenciamento dos exames permite realizar os exames em qualquer unidade do hospital, bem como integrar todas as áreas. Essa ferramenta tornou possível a realização dos exames de gasometria em qualquer unidade, permitindo, entre outras vantagens, a criação de um banco de dados com relatórios gerenciais, controle e atendimento às exigências normativas.

Na unidade de emergência, são realizados os testes troponina T e CK-MB massa para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio em quatro equipamentos Cobas h 232, da Roche, sendo dois para a realização da troponina T e dois para a realização do CK-MB massa. Esses exames são também realizados no laboratório central no equipamento Cobas e 411 (Roche). Os equipamentos foram também conectados ao sistema de gerenciamento dos TLR.

Na área de coagulação, implantou-se o TLR para a medida do tempo de ativação da protrombina e do INR no equipamento CoaguCheck XS Plus (Roche). O exame é realizado na Unidade de Serviço de Paciente Externo (SPE). Os pacientes encaminhados a essa unidade são aqueles que realizaram algum procedimento cirúrgico e necessitam do controle ambulatorial da anticoagulação. Mais uma vez, é notória a vantagem do TLR no que tange a redução do tempo de resposta, a praticidade e a confiabilidade do resultado.

A introdução dos TLR no HM, coordenado pelo Setor de Patologia Clínica, permitiu importantes avanços em prol da população, ao oferecer métodos laboratoriais de elevado desempenho baseados na tecnologia dos TLR.

9.4. Coleta de amostra para testes laboratoriais remotos em ambiente de pronto-socorro

OBJETIVO

Com os avanços tecnológicos na área da saúde e a introdução de novos paradigmas, a assistência ao cliente torna-se cada vez mais eficiente e segura no cuidado, visando à qualidade do serviço prestado e à satisfação do cliente e do profissional.

Na área laboratorial, é crescente a busca de novas tecnologias, como o teste de laboratório remoto (TLR), também conhecido como teste laboratorial portátil (TLP), do inglês *point-of-care testing* (POCT), por ser necessárias as tomadas de decisões rápidas, seguras e fundamentais. Assim, houve o desenvolvimento de vários equipamentos portáteis para atender as necessidades de utilização em enfermarias, centros cirúrgicos, unidades de terapia intensiva (UTI), pronto-socorro, clínicas e outras áreas distantes do laboratório clínico.

Os testes à beira do leito são rápidos e realizados próximos ao cliente, proporcionando uma resposta imediata e precisa durante a intercorrência clínica.

INTRODUÇÃO

O TLR é passível de realização em sistemas analíticos especificamente desenvolvidos de forma a permitir a sua execução em locais que podem ou não pertencer à área física licenciada pela Vigilância Sanitária como parte de um laboratório clínico.

Estima-se um ritmo anual de crescimento de 10 a 12% ou de até 30% para algumas análises específicas de TLR, conforme mencionado na *Diretriz para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR)* da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) de 2012.

Os equipamentos e os insumos são, em geral, portáteis e de utilização simples e rápida; e os testes podem ser realizados por equipe devidamente treinada e capacitada, seja em situação de triagem, diagnóstico ou acompanhamento no tratamento, para auxiliar a equipe de enfermagem na agilidade da técnica e o médico a estabelecer o diagnóstico e o prognóstico.

As solicitações para implantação de TRL no pronto-socorro devem-se ao fato de que o manuseio do equipamento é de fácil utilização e com resultados compatíveis aos do laboratório e com menor tempo para sua obtenção, proporcionando à equipe médica subsídios para auxiliar na conduta clínica e na tomada de decisões precoces sobre o tratamento, menor permanência do cliente na instituição, bem como a redução de custo.

Em situações de urgência, esse teste tem grande relevância no atendimento aos clientes do pronto-socorro, desde a alta com segurança até a transferência para uma unidade especializada, reduzindo o tempo de espera de resultado de exame convencional e otimizando o fluxo do pronto-socorro.

CONTEÚDO

A fase pré-analítica tem inestimável valor para o diagnóstico e o tratamento de vários processos patológicos, considerando que as variações podem não estar relacionadas às diferenças biológicas e a algumas situações realizadas por profissionais não pertencentes ao laboratório, o que eleva esses fatores a 70% de não conformidade na fase pré-analítica, sendo que os resultados das análises laboratoriais são responsáveis por 65 a 70% das informações pertinentes à decisão médica.

O processo e a sistematização na fase pré-analítica levam o profissional a buscar aperfeiçoamento, para analisar e controlar os processos e, se possível, diminuir ou eliminar variáveis que possam interferir nos procedimentos.

Devem-se considerar os processos de acolhimento e humanização e a ética profissional, necessários para um atendimento com qualidade, além de favorecerem a segurança e a tranquilidade do cliente durante seu tratamento.

Aspectos legais

Requisito do teste laboratorial remoto de acordo com a RDC n. 302, de 13 de outubro de 2005

Esta resolução dispõe sobre normas técnicas para funcionamento de laboratórios clínicos, abrangendo o regulamento do equipamento em área hospitalar, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial:

6.2.13 a execução dos testes laboratoriais remotos - TLR (*point-of-care*) – e de testes rápidos deve estar vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar;
6.2.14 o responsável técnico pelo laboratório clínico é responsável por todos os TLR realizados dentro da instituição, ou em qualquer local, incluindo, entre outros, atendimentos em hospital-dia, domicílios e coleta laboratorial em unidade móvel;
6.2.15 a relação dos TLR que o laboratório clínico executa deve estar disponível para a autoridade sanitária local;
6.2.15.1 o laboratório clínico deve disponibilizar nos locais de realização de TLR procedimentos documentados com orientações sobre suas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, incluindo:

a) sistemática de registro e liberação de resultados provisórios;
b) procedimento para resultados potencialmente críticos;
c) sistemática de revisão de resultados e liberação de laudos por profissional habilitado;

6.2.15.2 a realização de TRL e dos testes rápidos está condicionada à emissão de laudos que determinem suas limitações diagnósticas e demais indicações estabelecidas no item 6.3;
6.2.15.3 o laboratório clínico deve manter registros dos controles de qualidade, bem como procedimentos para a realização deles;
6.2.15.4 o laboratório clínico deve promover e manter registros de seu processo de educação permanente para os usuários dos equipamentos de TLR.

Requisito do teste laboratorial remoto de acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e o Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos

A SBPC/ML apresenta os requisitos do TLR na norma do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC, de 2013):

Item 10 – Gestão dos testes laboratoriais remotos;

10.1 a execução dos testes laboratoriais remotos – TLR (*point-of-care testing* – POCT) – e de testes rápidos deve estar vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar, e a relação de TLR que o laboratório executa ou supervisiona deve estar disponível;

10.2 o laboratório clínico deve disponibilizar, nos locais de realização de testes laboratoriais remotos, procedimentos documentados, com orientações sobre as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, incluindo:

a) sistemática de registro e liberação de resultados provisórios;
b) procedimento para resultados potencialmente críticos;
c) sistemática de revisão de resultados provisórios e liberação de laudos por profissional habilitado;

10.3 a realização de testes laboratoriais remotos e de testes rápidos deve ser acompanhada da emissão de laudos e de outros suportes à decisão médica, que informem sobre eventuais limitações e especificidades do método utilizado;

10.4 o controle da qualidade e a calibração devem ser realizados, no mínimo, de acordo com as instruções formais do fabricante e deve haver um procedimento documentado e registros dessas atividades;

10.5 o laboratório clínico deve promover a educação continuada aos usuários de TLR e deve manter registros dessa atividade.

"A Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) requer que os testes *waived* tenham controle da qualidade realizado diariamente e que haja ação corretiva documentada em caso de falha, que haja rastreabilidade de um resultado a um equipamento e controle da qualidade específicos e que haja capacitação formal de todos os operadores.

O College of American Pathologists (CAP) trata a maior parte dos TLR classificados como *waived* pela CLIA como de alta complexidade. Para esses testes, o CAP requer controle da qualidade em dois níveis por corrida analítica, verificação dos parâmetros de desempenho analítico (acurácia, precisão, faixa de trabalho, sensibilidade, especificidade, linearidade, verificação da calibração e da faixa de referência), bem como a documentação da competência do pessoal e dos resultados dos testes e do controle da qualidade diários. Adicionalmente, o CAP exige ensaios de proficiência para todos os analitos.

Alguns TLR são classificados como de moderada complexidade. Em geral, os requisitos para esses testes são a existência de manuais de procedimentos nos locais de uso, a calibração ou a verificação da calibração a cada 6 meses, pelo menos dois níveis diários de controle da qualidade documentados com ações corretivas adequadas e um programa documentado de capacitação do pessoal." *Waived tests:* a legislação americana considera como os procedimentos laboratoriais simples de realizar, mas que dão informações diagnósticas importantes.

Gerenciar o processo pré-analítico do teste laboratorial remoto

Os TLR trazem a expectativa da agilização e da eficiência nos processos de assistência em emergência, como o diagnóstico, o monitoramento e a identificação de fatores de risco.

Com o objetivo de assegurar a qualidade do processo pré-analítico e dos resultados laboratoriais, algumas instituições optam pela implantação de um laboratório de urgência com equipamentos específicos para o atendimento de pronto-socorro para realizar a coleta de materiais biológicos pelos profissionais do laboratório devidamente treinados e qualificados para proporcionar um suporte laboratorial específico para a equipe.

Requisitos da fase pré-analítica

Na fase pré-analítica, é necessário descrever o procedimento operacional padrão e gerenciar adequadamente as requisições dos exames:

- identificação do médico solicitante;
- horário da solicitação médica;
- registro do cliente, nome completo, data nascimento, sexo;
- identificação do profissional;
- preparo do cliente;
- identificação do cliente;
- identificação da amostra;
- técnica de coleta;
- sequência de coleta pela CLSI GP41-A6, *Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipunctures; approved standart - 6th ed.*;
- informação da data e do horário em que se realizou o procedimento e possíveis intercorrências;
- local da punção;
- transporte e preservação dos materiais biológicos;
- transferência de dados pelo sistema de informação laboratorial (LIS);
- critérios de rejeição da amostra.

Técnica de coleta do teste laboratorial remoto por capilaridade

Os dados relevantes na fase pré-analítica para a coleta por capilaridade, além dos expostos no item anterior deste capítulo, são:

- as embalagens de tiras-teste contêm um *chip* de código. O número inscrito no *chip* deve corresponder ao impresso no frasco de tiras-teste; o *chip* contém informações acerca do número do lote e do prazo de validade;
- inserir no equipamento os profissionais qualificados para a realização do controle de qualidade e do exame;
- padronização das lancetas;
- padronização da técnica de coleta.

Requisitos da fase pré-analítica para o exame de gasometria

Os dados relevantes na fase pré-analítica para o exame de gasometria com o intuito de evitar não conformidades e fornecer resultado inadequado e eventual tomada de uma conduta equivocada pelo médico são descritos a seguir. Deve-se gerenciar adequadamente os requisitos abaixo, além dos expostos anteriormente.

- fração de oxigênio inspirado (FiO_2);
- temperatura do cliente;
- frequência respiratória;
- modo da ventilação: respiração espontânea ou ventilação assistida/controlada;
- posição ou atividade: em repouso ou após a prática de exercício;
- o cliente deve estar em uma condição ventilatória estável por aproximadamente 20 a 30 minutos antes da coleta, quando em respiração espontânea. Os outros clientes necessitam de 30 minutos ou mais para alcançar o equilíbrio após alteração nos padrões ventilatórios.

Acolhimento e avaliação do cliente

O acolhimento consiste em uma assistência humanizada, focada em ações que busquem o conforto e a segurança do cliente.

As ações preventivas são:

- manter o cliente informado sobre o procedimento a ser realizado;
- solicitar o consentimento dele antes da coleta;
- verificar as condições de coleta;
- documentar e verificar o uso de anticoagulantes e a alergia ao látex;
- fazer a gestão de risco.

Garantia da qualidade

Manuseio do equipamento

O equipamento portátil para a realização do TLR pode ser utilizado por médico, enfermeiro, cliente ou equipe treinada, capacitada e habilitada para o manuseio adequado e o controle de insumo.

Os processos de calibração, manutenção preventiva e controle de calibração diário evitam a não conformidade, fornecendo resultado com qualidade. Estudo revelou desvios de mais de 30% (–31,6 a 60,9%) quando os resultados foram obtidos com equipamentos descalibrados.

A manutenção do equipamento portátil deve seguir as recomendações do fabricante para evitar a contaminação das amostras e o falso resultado, o que comprometeria a conduta clínica.

De acordo com as normas regulamentadoras e de qualidade (RDC n. 302, PALC de 2013, ONA, ISO 22870), os laboratórios devem participar de programas de controle externo para checar sua eficácia, realizar controle interno como teste de validação, comparabilidade, acompanhar os resultados, frequência de calibração, potenciais interferentes, estabilidade de calibradores e reagentes, facilidade e segurança na operação e no controle de qualidade diário antes de utilizar o equipamento no cliente, para detectar falhas ou erros e permitir ao usuário conhecer as aplicações e as limitações de um método.

Interferentes na realização do teste laboratorial remoto

Para evitar erros na fase pré-analítica, a equipe que coordena o POCT deve ficar atenta a fatores que interfiram nos exames de laboratório ou nos TLR. Para o manuseio seguro do equipamento, é necessária atenção aos seguintes fatores:

- controle de qualidade interno e externo;
- controle da rastreabilidade dos insumos, validade, armazenamento e controle de temperatura;
- valores de referência para diferentes líquidos biológicos;
- valores de referência de acordo com a idade para alguns analitos;
- manuais de procedimento que não pontuam o valor reportável para o teste;
- alertas para resultados considerados críticos;
- travamento do dispositivo em razão da não realização ou de falhas no controle da qualidade analítica;
- controle de higienização do equipamento;

- manutenção de registros sobre o desempenho do operador;
- identificação do operador e do cliente para facilitar a rastreabilidade do processo;
- identificação de produção do profissional que executa o procedimento, facilitando a rastreabilidade e a identificação de não conformidades;
- manipulação correta da amostra;
- transferência eletrônica de resultados ao prontuário do cliente (caso os critérios da qualidade tenham sido atendidos).

Implantação dos testes laboratoriais remotos no pronto-socorro

O sucesso na implantação do programa de TLR depende da garantia da qualidade, da aplicação correta, dos benefícios para o cliente, do médico e das instituições que o utilizam, bem como da sua viabilidade financeira, que deve estar controlada e gerenciada.

É imprescindível que o programa de TLR seja planejado por uma equipe multidisciplinar e monitorado por uma responsabilidade técnica definida juntamente com a coordenação de profissional habilitado.

O TLR é importante em situações de urgência e emergência, porque permite a liberação do exame laboratorial em curto intervalo e a iniciativa de condutas rápidas, beneficiando o cliente e o corpo clínico.

É necessário assegurar que o TLR no pronto-socorro esteja vinculado a um laboratório clínico, sob a anuência de seu responsável técnico e de forma a garantir que os profissionais envolvidos sejam devidamente treinados em conceitos, teoria e prática das aplicações e da repercussão clínica dos testes realizados.

Os equipamentos precisam ser registrados junto aos órgãos regulamentadores, e deve haver fornecedores responsáveis por disponibilizar manutenção técnica especializada e suporte ao profissional, além de garantir disponibilidade contínua de insumos.

A rapidez para conduta clínica é imprescindível, e a realização do TLR por profissionais capacitados fornece o resultado em tempo real, podendo ser analisado e interpretado diretamente pelo médico-assistente, no entanto, o resultado de TLR em laudo é necessário, e a sua liberação por profissional habilitado e subordinado ao laboratório clínico atende às normas de acreditação aplicáveis. Para tanto, faz-se necessária a integração com a equipe de sistemas de informática do pronto-socorro, o que leva à eficiência do atendimento ao cliente.

A Norma ISO 22870 – *point-of-care testing* (POCT) *requirements for quality and competence* preconiza:

- avaliação de um equipamento ou sistema POCT novo/alternativo;
- avaliação e aprovação para os propósitos do usuário ou para protocolos;
- aquisição e instalação do equipamento;
- manutenção dos suprimentos;
- treinamento, certificação e recertificação dos operadores;
- controle e garantia da qualidade;
- o diretor do laboratório nomeará um grupo de gestão POCT multidisciplinar com representação do laboratório, administração e programas clínicos, incluindo enfermagem, para aconselhar sobre a prestação de POCT.

Benefícios da implantação

- Redução no tempo de triagem em doenças graves no pronto-socorro;
- redução no tempo de investigação da dor torácica;
- redução no tempo de uso de respiradores mecânicos em UTI;
- menor taxa de morbidade em serviços de diálise;
- menor taxa de internação no acompanhamento de doenças crônicas em *homecare;*
- rápida conduta em serviços de resgate;
- avaliação prévia a injeção de contraste em exames de imagem;
- ajuste da anticoagulação em ambiente ambulatorial;
- melhor controle de glicemia, INR;
- redução da taxa de morbidade no controle de cirurgias com circulação extracorpórea;
- menor permanência em pronto-socorro;
- satisfação do cliente conquistada em virtude da conduta precoce adotada pela equipe médica;
- o teste pode ser realizado por profissionais não pertencentes ao laboratório desde que sejam treinados e qualificados para sua execução (equipe de enfermagem e médicos).

Vantagens e desvantagens do teste laboratorial remoto

Vantagens

- Redução de tempo para a liberação de resultado;
- equipamento portátil, de execução remota;
- rapidez do resultado;
- menor volume de amostra utilizado;
- uso de amostras não centrifugadas;
- facilidade de uso;
- os resultados podem ser imediatamente confrontados com os dados de monitoramento do cliente, terapia medicamentosa e resultados laboratoriais, fornecendo uma visão global das condições do cliente;
- maior rapidez na decisão médica;
- redução da morbidade e da mortalidade;
- mínimo de transporte e preparo da amostra;
- resposta rápida;
- minimiza-se o risco de erros na comunicação de resultados;
- menor risco de acidentes;
- fornece resultado em poucos minutos, pois não há necessidade de transportar as amostras ao laboratório, de modo que o processo torna-se simplificado.

Desvantagens

- Superutilização ou uso inapropriado;
- o custo direto do teste e de seus insumos é mais elevado do que o de um teste laboratorial;
- o uso inadequado da tecnologia pode levar a um aumento de custos sem maiores benefícios;
- são menos precisos se não obedecerem aos rígidos critérios de controle de qualidade;
- possibilidade de interferência humana na realização dos testes, o que pode afetar os resultados, se houver armazenamento, manuseio e controle inadequados dos insumos e dos reagentes;
- risco de falha no equipamento se usado incorretamente;
- risco de propagação de infecção se não for feita higienização adequada do equipamento;

- risco de se realizar exames além das necessidades, em função da disponibilidade do equipamento ao lado do cliente. É necessário estabelecer um protocolo para a utilização do equipamento.

Coordenador de teste laboratorial remoto

O papel bem definido e executado do coordenador de TLR é essencial para o sucesso de qualquer programa e está intimamente ligado tanto a características inerentes aos profissionais do laboratório clínico quanto às suas aptidões técnicas relativas à sua capacidade de agregação e de relacionamento multidisciplinar.

Coordenadores são contribuintes essenciais para a alta qualidade e a adesão às diretrizes no processo.

Principais responsabilidades e deveres

- Gerenciar todos os assuntos referentes aos dispositivos do TLR, bens de consumo e operadores;
- providenciar documentação e padronização dos processos;
- criar e distribuir protocolos para garantir o gerenciamento de qualidade eficaz;
- garantir o gerenciamento de qualidade eficaz;
- realizar treinamento contínuo;
- providenciar certificação e recertificação de toda a equipe envolvida no TLR;
- prover suporte e solução de problemas;
- atuar como contato de TLR e ponto de comunicação dentro do pronto-socorro;
- realizar interface com os *stakeholders* nos departamentos do pronto-socorro;
- ser representante de toda a equipe nas alas que usam dispositivos de TLR;
- desenvolver, implementar e manter um programa de treinamento teórico e prático para o grupo operacional, para cada sistema analítico em correspondência com seus operadores;
- certificar-se de que o pessoal tenha sido treinado e tido sua competência avaliada;
- demonstrar e garantir que somente pessoal certificado execute os TLR;

- documentar e registrar treinamentos, avaliações e certificações;
- programar retreinamentos e recertificações, de acordo com a necessidade;
- monitorar continuamente o desempenho de cada operador;
- conhecer os aspectos pré-analíticos relevantes para cada análise, incluindo a indicação e as limitações do teste e o processo de coleta de amostras;
- monitorar os indicadores de produção e o processo;
- realizar interface com os fornecedores, garantindo a manutenção do aparelho, a provisão de insumos e também as atualizações de tecnologia.

Papel da enfermagem

Para a enfermagem, o teste contribuiu como um facilitador durante a assistência, desde a manipulação do equipamento até a interpretação dos resultados, reduzindo os riscos e proporcionando maior tempo para a assistência humanizada. A principal utilidade dos TLR é a redução do tempo de entrega do resultado.

Conforme já citado, o conhecimento técnico e a capacitação permitem ao profissional da enfermagem a avaliação adequada do cliente para a realização do procedimento, assim como o esclarecimento do processo, permitindo maior interação e acolhimento.

Vale ressaltar o papel educador diante de uma necessidade de orientação ao cliente referente ao manuseio do equipamento com base no diagnóstico clínico para a utilização em domicílio.

A enfermagem está engajada com sua equipe nos esforços pelos direitos dos clientes, mantendo sua posição como provedora profissional de serviços de saúde para a comunidade e habilidade de fazer parcerias com outros profissionais, em iniciativas transdisciplinares, para a melhora da assistência.

Essa tecnologia implantada no pronto-socorro na emergência do hospital fornece agilidade à realização de exames laboratoriais. Com a implantação do novo serviço TLR, a solicitação e a execução dos exames de emergência passam a ser feitas diretamente no pronto-socorro pelas equipes médicas e de enfermagem, com acompanhamento e apoio técnico dos profissionais do laboratório.

A implantação de TLR requer o envolvimento da equipe multidisciplinar, contemplando os profissionais de enfermagem, de tecnologia da informação e de laboratório, que relatam que a iniciativa desses testes garantem a liberação de resultados em menor tempo para os clientes, principalmente em classificação de risco, que é realizada com base em protocolo adotado pela instituição de saúde, normalmente representado por cores que indicam a prioridade clínica

de cada cliente (protocolo Manchester), permitindo a intervenção clínica imediata aos clientes que apresentam maior risco.

Para continuar oferecendo total segurança dos procedimentos, o controle de liberação dos resultados e a gestão da qualidade o programa de TLR devem seguir as diretrizes das boas práticas de laboratório clínico e as normas de acreditação, responsabilidade técnica, garantia da qualidade, regulamentações técnicas, programa de treinamento e certificação dos recursos humanos, registros das atividades, rastreabilidade dos processos, gestão de resíduos e cuidados de biossegurança.

A implantação no pronto-socorro do equipamento de TLR promove agilidade clínica, pois fornece resultados de exames em tempo real, tornando rápida e precisa a conduta terapêutica em situações de emergência.

CONCLUSÃO

O TLR em situações de urgência e emergência é um facilitador para uma assistência rápida e precisa ao cliente, diminuindo o índice de mortalidade e as sequelas em ambiente de pronto-socorro.

Para implantar e manter a qualidade do processo do TLR no pronto-socorro, são necessários treinamento, capacitação, habilitação e monitoramento constantes dos profissionais, validação técnica das metodologias e interação da equipe multidisciplinar com o laboratório central.

BIBLIOGRAFIA

1. Associação Brasileira de Normas Técnicas. Sistema de Gestão da Qualidade – Requisitos. NBR NMISO 22870. Rio de Janeiro, 2008.
2. Baum JM, Monhaut NM, Parker DR, Price CP. Improving the quality of self-monitoring blood glucose measurement: a study in reducing calibration errors. Diabetes Technol Ther. 2006;8(3):347–57.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 302/2005, de 13 de outubro de 2005. DOU 14 de outubro de 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/851107004999939f90f5b66dcbd9c63c/RESOLU%C3%87%C3%83O+ANVISA+RDC+N%C2%BA+302-05+LABORAT%C3%93RIO+CL%C3%8DNICO.pdf?MOD=AJPERES>.
4. Brasil. Ministério do Trabalho. Norma Regulamentadora NR n. 32 - Segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentadoras/nr_32.pdf>. (Acesso em: 16 mai 2010.)

5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). GP41-A6, Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipunctures; approved standart. 6th ed. Wayne.
6. Comissão de TLR da Sociedade Brasileira de Patologia Clinica/Medicina Laboratorial. Posicionamento oficial 2004 – Diretrizes para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT). SBPC/ML, 2004. Disponível em: <www.sbpc.org.br>. (Acesso em: 27 abr 2015.)
7. Dusse LMSA, Oliveira NC, Rios DRA, Marcolino MSRNI Point-of-care test (POCT): esperança ou ilusão? Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27(2):296-301.
8. Shcolnik W. Erros laboratoriais e segurança do cliente: revisão sistemática. Dissertação [Mestrado em Ciências]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2012. 126p. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/?C=2023>. (Acesso em: 03 jan 2015.)
9. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina laboratorial. Programa para Acreditação de Laboratórios Clínicos – PALC. Norma PALC - Versão2007. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/Norma_palc2013_web.pdf>.
10. Universidade Federal de Santa Catarina. Biblioteca Universitária. Serviço de Referência. Apresenta artigos voltados a enfermagem. Texto Contexto Enferm, Florianópolis, 2012;21(3):489-90.
11. Vieira KF. Impacto da implantação de um programa de acreditação laboratorial, avaliado por meio de indicadores de processo, num laboratório clínico de médio porte. 2012. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) curso de pós-graduação em fisiopatologia experimental, Faculdade de Medicina USP, São Paulo, 2012. Disponível em: <http://www.controllab.com.br/pdf/tese_mestrado_keila_furtado_2012.pdf>. (Acesso em: 27 abr 2015.)

10. Custo laboratorial

INTRODUÇÃO

Sem a intenção de aprofundar-se ou mesmo esgotar o assunto, este capítulo relativo a custo laboratorial em teste laboratorial remoto (TLR), ou *point-of-care testing* (POCT), objetiva esclarecer algumas dúvidas conceituais, padronizar a terminologia de custos e trazer informações que contribuam com a análise gerencial dos custos dos testes realizados nos equipamentos de TLR.

Antes de tratar da questão de custos propriamente dita, é importante que as empresas de saúde procurem entender a finalidade da utilização dos TLR, uma vez que o impacto financeiro poderá ser completamente diferente conforme o objetivo almejado, ou seja, é fundamental investigar se de fato existe necessidade clínica da utilização dessa modalidade de equipamento diagnóstico, já que o custo desses testes, incluindo insumos e reagentes, costuma exceder o custo da realização dos mesmos testes em equipamentos de laboratórios de rotina. São raros os testes realizados remotamente que não tenham seu equivalente nos equipamentos utilizados dentro dos laboratórios, e esses últimos apresentam menor custo de seus reagentes, melhor desempenho (sensibilidade e especificidade) e maior produtividade, além de maior facilidade de monitoramento de seu desempenho por meio de ferramentas estatísticas para controle da qualidade analítica. Cabe ressaltar que, por ainda possuir demanda reduzida, os custos dos TLR ficam em desvantagem em relação aos custos dos testes em equipamentos convencionais, pois, como se sabe, a variação do custo é inversamente proporcional ao seu volume de utilização.

No caso dos testes convencionais, realizados nos laboratórios ambulatoriais, precisa-se, em princípio, de um espaço físico consideravelmente maior que no

caso dos TLR, que podem ser acomodados em bancada ou mesmo na mesa do médico. Dentro da estrutura de um laboratório convencional, é necessário que existam áreas agregadas ao processo de análise, como pré-analítico e pós-analítico, e áreas de suporte, como faturamento, financeiro, departamento pessoal, recursos humanos, entre outras, que requerem mão de obra específica.

Já no caso dos TLR, existem os custos ocultos que precisam ser avaliados, como os de apoio de um laboratório local, treinamento para os usuários e manutenção preventiva.

Para a comparação de custo entre as duas modalidades, o principal ponto a ser avaliado é a necessidade, não apenas o teste em questão.

Por definição (CLSI – POCT09-A, vol. 30, p. 4 e 5), os TLR são realizados próximos ou à beira do leito, sendo que o resultado confere ao médico a possibilidade de intervir prontamente no tratamento, garantindo, consequentemente, maior efetividade na conduta diagnóstica. Têm, portanto, grande utilidade nas situações em que o atraso no resultado poderia causar impacto significativo ao paciente.

Considerando uma unidade de terapia intensiva (UTI), em que o tempo de análise pode influir diretamente na conduta do médico e, consequentemente, na resposta do paciente ao tratamento, o TLR é uma opção interessante. Geralmente, o preparo (*start-up*) desses equipamentos para início da rotina é mais rápido quando comparado ao dos equipamentos utilizados em laboratório ambulatorial, os quais podem precisar de minutos a horas para entrar em operação.

A mão de obra utilizada, no caso da UTI, pode ser a mesma já atuante no local, considerando tanto a equipe de enfermagem como o próprio médico intensivista, de forma que, para a avaliação de custos, esses profissionais, em um primeiro momento, poderiam não ser considerados, uma vez que, como mencionado anteriormente, já estão alocados no ambiente. Todavia, esse é um equívoco frequente, já que o correto é considerar uma fração do custo desses profissionais nos custos do TLR, pois eles estariam deixando de exercer suas funções para operar o equipamento, podendo com isso levar à necessidade de novas contratações para suprir a lacuna nos trabalhos diários. Por outro lado, no caso dos laboratórios ambulatoriais, a mão de obra envolvida tende a ser bem mais extensa, mesmo em unidades hospitalares, nas quais seria preciso considerar profissionais ligados direta ou indiretamente à operação, como recepcionistas, coletadores, plantonistas, profissionais das áreas administrativas e outros.

A utilização desse tipo de teste, cujo tempo de resposta gira em torno de 10 minutos, passa a não ter sentido se, por qualquer razão, a entrega do resultado levar outros 60 minutos para chegar às mãos do médico.

O avanço tecnológico constante, aliado à miniaturização, vem ampliando o conjunto de possibilidades de dosagem de analitos nos TLR, cuja elevação de custo tende a ser compensada pela redução do *turnaround time (*TAT).

Para que possa facilitar o entendimento, são colocados aqui alguns conceitos, iniciando com a definição de custo, que é o gasto incorrido diretamente em um bem ou serviço utilizado na produção de outros bens ou serviços. É, portanto, o valor mensurável investido para a produção de um bem ou serviço de qualquer espécie. Por exemplo, matérias-primas (reagentes, controles, etc.), mão de obra direta e indireta, impostos e energia despendida para a sua realização, seja ela física ou intelectual.

Os custos podem ser divididos ainda em diretos ou indiretos, sendo considerados diretos os gastos relacionados com materiais ou serviços utilizados na produção do produto ou serviço, uma vez que, sem eles, o produto não seria concluído. Podem-se considerar custos diretos os insumos e a mão de obra direta, por exemplo.

Já os custos indiretos são os demais gastos existentes na cadeia de produção que prestam serviços aos setores produtivos, como os gastos de infraestrutura, ocupação, manutenção, entre outros. Trata-se de gastos rateados nas áreas produtivas, com base em critérios preestabelecidos. As despesas são os gastos de manutenção da empresa, sem os quais o produto ou serviço poderia ser concluído, mas não comercializado, por exemplo, gastos administrativos, comerciais, financeiros, etc.

Rateio é a forma ou metodologia para agregar custos indiretos ao processo, os quais podem ser distribuídos de várias formas, dependendo da origem dos gastos (Tabela 1). Todos os gastos oriundos de setores não produtivos ou comuns, como triagem, manutenção e ocupação, devem ser rateados para os setores produtivos, pois eles se valem indiretamente desses serviços.

TABELA 1 Rateio de despesas

Despesas	Base para rateio
Energia elétrica	Pontos de luz/consumo por equipamentos
Aluguel	Metro quadrado ocupado por setor/unidade
Água	Consumo de m^3, pontos por setor/unidade
Setores comuns	Percentual do faturamento por setor/unidade

Outro equívoco frequentemente cometido na análise de custos e na formação de preço, tanto de TLR como de exames realizados em laboratório ambulatorial, é considerar como custo do teste somente o gasto com insumos, esquecendo-se de todos os custos, diretos e indiretos, e das despesas que envolvem a empresa inteira.

Produtividade vem a ser a capacidade de produzir, ou seja, é a relação entre a quantidade produzida (exames válidos ou cobráveis) e a quantidade dos insumos utilizados na produção. Quanto maior for essa relação maior será a produtividade do equipamento. Exames válidos ou cobráveis são aqueles efetivamente aceitos pelo convênio ou cliente para posterior pagamento. Excluem-se, portanto, para análise de produtividade, os testes e os reagentes utilizados em controles, calibrações, repetições e diluições.

Por último, considera-se insumo cada um dos elementos (reagentes, controles, calibradores, horas de trabalho, etc.) necessários para produzir, no caso em questão, os resultados de exames.

Em TLR, assim como em qualquer teste de laboratório, os custos envolvidos em sua realização seriam todos aqueles relacionados a consumíveis, controle de qualidade e calibradores, incluindo ainda os custos quando da realização efetiva dos exames, ou seja, diluições, repetições e testes de confirmação. É por essa razão que o custo por exame liberado costuma ser maior que o custo por teste. Pode-se tomar como exemplo um *kit* com cem testes disponíveis que custa R$ 1.000,00, sendo necessário que se utilizem trinta testes para realização de controle de qualidade e calibração. O custo do teste que seria de R$ 10,00 (R$ 1.000,00/cem testes) passa a ser de R$ 14,28 (R$ 1.000,00/setenta testes), já que só foi possível utilizar setenta dos cem testes para liberar resultados de pacientes. Devem-se somar a esses R$ 14,28 os custos relativos à mão de obra e a outros eventuais consumíveis para chegar ao custo total do teste por exame liberado (paciente).

Como já dito anteriormente, é fundamental que se conheça e entenda a real necessidade da utilização do TLR, e uma das principais questões a ser respondida no que diz respeito a esse assunto é se o laboratório central de referência realiza rotineiramente o mesmo exame e qual é o volume de testes a ser absorvido pelo TLR. A resposta a essa pergunta permitiria prover uma estimativa mais acurada do número de testes mensais que seriam ou passariam a ser processados no equipamento remoto e, com base nesses dados, seria possível conhecer a necessidade de recurso humano a ser disponibilizado para a execução desse volume de testes, a avaliação da competência

exigida, a necessidade de realização de treinamento e o grau de responsabilidade exigido pelo supervisor da garantia da qualidade em relação ao equipamento utilizado. Dependendo ainda da agilidade do equipamento, o número de testes processados por hora pode levar à necessidade de utilização de um segundo aparelho, bem como ao aumento da exigência de espaço adequado para o armazenamento de insumos (temperatura ambiente ou ambiente refrigerado).

Uma vez conhecidas as exigências operacionais e clínicas relativas ao TLR a ser utilizado, deve-se fazer um levantamento referente aos potenciais fornecedores, para que se possa, em seguida, avaliar o desempenho e o custo dos equipamentos escolhidos, contribuindo assim para a tomada de decisão.

A importância dada ao controle dos custos dentro de um laboratório, assim como em qualquer empresa, deve ser a mesma exigida para o controle da atividade final, pois esse controle é determinante para a análise de viabilidade de qualquer negócio, assim como para o planejamento das ações a serem tomadas pela direção.

BIBLIOGRAFIA

1. CLSI. Selection criteria for point-of-care testing devices; approved guideline. CLSI document POCT09-A. Wayne: CLSI, 2010.
2. Lacombe FJM. Administração fácil. São Paulo: Saraiva, 2011.
3. Machado MG. O impacto dos custos em um laboratório clínico. Curitiba: 40º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica Medicina Laboratorial; 2006. Disponível em: <http://www.bmce.com.br>. (Acesso em: 14 jun 2012.)
4. Martins E. Contabilidade de custos. 10.ed. São Paulo: Atlas, 2010.

11. Indicadores laboratoriais em testes laboratoriais remotos

INTRODUÇÃO

A MEDICINA LABORATORIAL vem passando por mudanças profundas nas últimas décadas, tanto no conhecimento fisiopatológico como no desenvolvimento tecnológico, que têm resultado em aumento significativo no volume e na complexidade dos exames laboratoriais. Os laboratórios centrais foram desafiados a atender às novas exigências clínicas, reduzindo o tempo para liberação da análise, melhorando a qualidade analítica e reduzindo os custos.

Mais recentemente, o surgimento dos testes laboratoriais remotos (TLR), termo originado na língua inglesa, *point-of-care testing* (POCT), estimulou essa tendência com o uso desses equipamentos para realização em diferentes situações e estabelecimentos, porém evidências têm demonstrado que a qualidade analítica e a qualidade total dos TLR ainda possuem deficiências quando comparadas à qualidade dos testes realizados nos laboratórios centrais principalmente quando não houver programas de garantia de qualidade e envolvimento de profissionais dos laboratórios.

A qualidade da atenção à saúde foi definida, segundo o Instituto de Medicina (IOM), como "o grau em que os serviços de saúde aumentam a probabilidade de resultados de saúde desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual". Os indicadores da qualidade, nesse contexto, podem ser considerados ferramentas essenciais, visto que permitem quantificar a qualidade de determinados aspectos da assistência, comparando-os com diferentes critérios.

INDICADORES DE DESEMPENHO

O atual conceito de gestão exige contínuo monitoramento de desempenho dos processos para assegurar o adequado atendimento dos requisitos planejados para esses processos, incluindo as dimensões da qualidade e da segurança do paciente. Com esse objetivo, um sistema de métricas de desempenho deve ser implementado, com indicadores específicos para cada dimensão crítica de *performance*. Um sistema de medição de desempenho pode ser definido como um conjunto coerente de métricas usado para quantificar a eficiência e a eficácia das ações. Essas métricas, geralmente expressas na forma de indicadores de desempenho, são ferramentas básicas que visam ao processo de tomada de decisão, permitindo prevenir e corrigir eventuais desvios, evitando ou minimizando os impactos das falhas para as partes interessadas e incluindo médicos e pacientes. Um sistema de medição de desempenho por meio de indicadores deve ser implementado de forma estruturada, com adequada padronização e rastreabilidade, além de contemplar análises críticas periódicas e ciclos de refinamento contínuos. A identificação de indicadores específicos e mensuráveis relacionados à qualidade dos projetos de TLR e/ou seus testes permite monitoramento e avaliação de dados e também a implantação de medidas corretivas ou medidas para melhorar o processo.

INDICADORES NA MEDICINA LABORATORIAL

As primeiras experiências descritas com indicadores na medicina laboratorial foram publicadas pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP), com os Programas *Q-Probes* e *Q-Tracks*.

Atualmente, a utilização de indicadores para a medida da qualidade da atenção à saúde e promoção de melhorias já se encontra disseminada. Os indicadores de qualidade são ferramentas para a medida da qualidade e da eficácia dos laboratórios e, mesmo que não exista nesse momento um consenso formalizado relativo aos indicadores que devam ser aplicados em cada etapa do processo, esforços compartilhados internacionalmente têm sido implementados em busca dessa harmonização.

Vários grupos de diferentes países têm publicado experiências com indicadores para as diferentes etapas do processo da medicina laboratorial. O grupo espanhol publicou um artigo sobre indicadores da fase extra-analítica, com indicadores e metas para as etapas pré e pós-analíticas e seus resultados após 4 anos de experiência, conforme as Tabelas 1 a 3.

TABELA 1 Indicadores da qualidade e especificações da fase pré-analítica propostos por Ricos et al.

Indicador da qualidade	Relação	Especificação (%)
Requisições		
Erro na identificação do paciente	Nº de requisições	0,08
Erro na identificação da unidade hospitalar		0,60
Pedido ilegível		0,10
Correção de erros nos testes solicitados		0,30
Coleta		
Testes solicitados e não coletados (pacientes hospitalares)	Nº de requisições	7,00
Testes solicitados e não coletados (pacientes ambulatoriais)		0,30
Torniquetes e suportes contaminados com sangue		2,50
Lesões com agulhas por 100.000 punções		0,01
Coleta		
Recoletas		2,00
Coleta de drogas terapêuticas em tempo errado		24,0
Erros na identificação manual da amostra		3,00
Transporte e recebimento de amostras		
Coleta e transporte inadequados da amostra	Nº de amostras	0,004
Rejeição de amostra (sangue total)		0,45
Rejeição de amostra (soro)		0,35
Amostra extraviada/não recebida		0,12
Identificação inadequada do frasco		0,002
Frasco inadequado		0,015
Amostra acidentada		0,002

(*continua*)

TABELA 1 Indicadores da qualidade e especificações da fase pré-analítica propostos por Ricos et al. (*continuação*)

Indicador da qualidade	Relação	Especificação (%)
Amostra coagulada (hematologia)		0,20
Amostra coagulada (bioquímica)		0,006
Amostra hemolisada (hematologia)		0,009
Amostra hemolisada (bioquímica)		0,20
Amostra insuficiente		0,05
Proporção inadequada entre amostra e anticoagulante		0,02

TABELA 2 Indicadores da qualidade e especificações da fase analítica propostos por Ricos et al.

Indicador da qualidade	Relação	Especificação (%)
Resultados inadequados no controle interno	Nº de resultados	0,07
Resultados inadequados em ensaios de proficiência		1,4

TABELA 3 Indicadores da qualidade e especificações da fase pós-analítica propostos por Ricos et al.

Indicador da qualidade	Relação	Especificação
Validação do laudo		
Laudos com teste solicitado e não realizado	Nº de laudos	1,4%
Laudos com teste realizado e não solicitado		1,1%
Laudos com discrepância no nome do médico		1,9%
Laudos intralaboratoriais		
Retificação de laudos	Nº de laudos	0,05%
Atraso na emissão do resultado		11,0%

(*continua*)

TABELA 3 Indicadores da qualidade e especificações da fase pós-analítica propostos por Ricos et al. (*continuação*)

Indicador da qualidade	Relação	Especificação (%)
Consultoria		
Tempo médio para a comunicação de resultados críticos (pacientes hospitalares)	Nº de laudos	6 min
Tempo médio para a comunicação de resultados críticos (pacientes ambulatoriais)		14 min
Chamadas telefônicas não solucionadas	Nº de chamadas telefônicas	21,3
Disponibilidade do sistema laboratorial		
Número de quedas do sistema	30 dias	3 episódios
Mediana do tempo de queda cumulativa		4 h
Competência dos colaboradores		
Taxa de falhas de colaboradores não técnicos	Nº de colaboradores	0,9 a 2,9%
Taxa de falhas de colaboradores técnicos		0,9 a 6,4%

O grupo de trabalho do projeto "Erros laboratoriais e segurança do paciente", da Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), publicou sua experiência e resultados iniciais dos indicadores propostos para todas as etapas do processo total dos laboratórios clínicos. As Tabelas 4 a 6 descrevem os indicadores utilizados.

Howanitz propôs seis indicadores para medir o desempenho de etapas críticas da atividade laboratorial e um indicador para medicina transfusional, conforme Tabela 7.

Também foram publicadas as experiências da Croácia e do Chile. No Reino Unido, a prática dos indicadores de qualidade clínica na medicina laboratorial também foi objeto de estudos.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) foi pioneira na história da qualidade, do uso de indicadores e da acreditação dos laboratórios. Desde sua fundação em 1944, já tinha o objetivo de estabelecer padrões para esse setor. Em 1977, lançou, em parceria com a ControlLab, o Programa de Excelência de Laboratórios Médicos, para a

avaliação externa da qualidade. Em 1998, iniciou o Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC).

TABELA 4 Indicadores da qualidade da fase pré-analítica propostos por Sciacovelli et al.

Nº do indicador	Indicador da qualidade (%)
Solicitação médica	
IQ-1	Nº de requisições com dados clínicos de médicos generalistas/nº total de requisições de médicos generalistas
IQ-2	Nº de requisições de médicos generalistas apropriados aos dados clínicos/nº de requisições com dados clínicos de médicos generalistas
Cadastro	
IQ-3	Nº de requisições sem identificação médica/nº total de requisições
IQ-4	Nº de requisições ilegíveis/nº total de requisições
IQ-5	Nº de requisições com erros na identificação do paciente/nº total de requisições
IQ-6	Nº de requisições com erros na identificação do solicitante/nº total de requisições
IQ-7a	Nº de requisições com testes faltantes/nº total de requisições
IQ-7b	Nº de requisições com testes adicionais/nº total de requisições
IQ-7c	Nº de requisições com erro na interpretação dos testes/nº total de requisições
Identificação, coleta, manipulação e transporte de amostras	
IQ-8	Nº de amostras extraviadas ou não recebidas/nº total de amostras
IQ-9	Nº de amostras em material inadequado/nº total de amostras
IQ-10a	Nº de amostras hemolisadas (hematologia)/nº total de amostras
IQ-10b	Nº de amostras hemolisadas (bioquímica)/nº total de amostras
IQ-11a	Nº de amostras coaguladas (hematologia)/nº total de amostras com anticoagulantes
IQ-11b	Nº de amostras coaguladas (bioquímica)/nº total de amostras com anticoagulantes

(*continua*)

TABELA 4 Indicadores da qualidade da fase pré-analítica propostos por Sciacovelli et al. (*continuação*)

Nº do indicador	Indicador da qualidade (%)
Identificação, coleta, manipulação e transporte de amostras	
IQ-12	Nº de amostras com material insuficiente/nº total de amostras
IQ-13	Nº de amostras com proporção inadequada de anticoagulante/nº total de amostras com anticoagulante
IQ-14	Nº de amostras acidentadas em transporte/nº total de amostras
IQ-15	Nº de amostras com erro de identificação/nº total de amostras
IQ-16	Nº de amostras armazenadas inadequadamente/nº total de amostras

TABELA 5 Indicadores da qualidade da fase analítica propostos por Sciacovelli et al.

Nº do indicador	Indicador da qualidade (%)
IQ-17	Nº de resultados inadequados em ensaios de proficiência/ nº total de resultados em ensaios de proficiência
IQ-18	Nº de resultados inadequados em ensaios de proficiência, decorrentes de uma causa corrigida anteriormente/nº total de resultados em ensaios de proficiência
IQ-19	Nº de testes com coeficiente de variação (CV) maior do que o especificado/nº total de testes
IQ-20	Nº de laudos em atraso decorrente de manutenção de equipamentos/ nº total de laudos

TABELA 6 Indicadores da qualidade da fase pós-analítica propostos por Sciacovelli et al.

Nº indicador	Indicador da qualidade (%)
IQ-21	Nº de laudos em atraso/nº total de laudos
IQ-22	Nº de resultados críticos comunicados/nº total de resultados críticos
IQ-23	Tempo médio para comunicação de resultados críticos (min.)
IQ-24	Nº de comentários interpretativos no laudo que possam impactar positivamente na atenção ao paciente/nº total de comentários interpretativos liberados no laudo
IQ-25	Nº de protocolos clínicos emitidos em cooperação com os clínicos por ano

TABELA 7 Indicadores de desempenho de processos críticos na medicina laboratorial propostos por Howanitz

Indicador	Descrição
Satisfação do cliente	Soma das notas de avaliação dos clientes/soma do total possível das notas de avaliação dos clientes (mediana)
Atraso de resultados	% de laudos liberados fora do prazo
Identificação de pacientes	Pacientes identificados incorretamente/total de pacientes atendidos
Rejeição de amostras	Nº de amostras rejeitadas/nº total de amostras
Ensaios de proficiência	Nº de resultados adequados em ensaios de proficiência/nº total de resultados reportados em ensaios de proficiência
Comunicação de resultados críticos	Nº de resultados críticos não comunicados/nº total de resultados críticos
Desprezo de derivados sanguíneos	Nº de unidades desprezadas de derivados sanguíneos/total de unidades de derivados sanguíneos
Contaminação de hemocultura	Nº de frascos de hemocultura contaminados/nº total de frascos de hemocultura coletados

A primeira experiência iniciou-se em 2005, com um grupo de oito laboratórios hospitalares do Estado de São Paulo, que monitorou e comparou indicadores por um período de 2 anos. A SBPC/ML criou em 2005 o Programa de Indicadores Laboratoriais também em parceria com a ControlLab. A Tabela 8 descreve os indicadores desse programa. Além desses indicadores consolidados atualmente, o programa utiliza indicadores esporádicos e enquetes exploratórias para ampliar, pontualmente, o conjunto de informações para a tomada de decisão nos laboratórios. O descritivo dos indicadores presentes na Tabela 8 pode ser acessado junto ao provedor do programa de indicadores.

TABELA 8 Indicadores do Programa de Indicadores Laboratoriais da SBPC/ML e do ControlLab

Tipo	Indicador	Estratificação	Periodicidade
Demográfico	Exames por paciente	Geral, particular, convênios, SUS	Anual
	Público atendido	Ambulatório, hospitalar, externa	Anual
	Sistemática de coleta	Própria, de terceiros, de franquia	Anual
	Terceirização	-	Anual
	Ticket médio	-	Anual
	Volume de exames	Particular, convênio, SUS, diversos	Anual
Processual	Acidente com perfurocortante	-	Trimestral
	Cliente	Insucesso de comunicação de resultados críticos; atraso de resultados; laudos retificados	Trimestral
	Qualidade de amostras	Coagulação de amostras; contaminação de hemoculturas; contaminação de uroculturas; hemólise de amostras	Trimestral
	Recoleta	Geral, por material impróprio, por acidente, diversas	Trimestral
	Entrega de laudo	*E-mail*, *website*, no domicílio, retirado no laboratório, telefone/fax	Anual
Gestão de recursos	Despesa com pessoal	–	Anual
	Distribuição de despesas	Área física e recursos, equipamentos, materiais, pessoal, serviços especializados, transporte e despesas secundárias	Anual
	Frequência de acidente de trabalho	–	Semestral
	Glosa	Geral e por convênio	Semestral

(*continua*)

TABELA 8 Indicadores do Programa de Indicadores Laboratoriais da SBPC/ML e do ControlLab (*continuação*)

Tipo	Indicador	Estratificação	Periodicidade
	Informatização	Episódios de queda e tempo de queda	Anual
	Pessoal	Absenteísmo, horas trabalhadas	Semestral
		Rotatividade geral e de pessoal de recepção	Anual
	Produtividade	Pessoal geral, pessoal técnico, anatomia patológica e citopatologia, pessoal faturamento, pessoal recepção, recepcionista, coletador próprio e coletador franqueado	Semestral
	Treinamento	Geral e interno	Semestral

SUS: Sistema Único de Saúde.

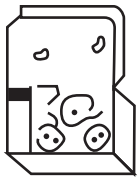
INDICADORES EM TESTES LABORATORIAIS REMOTOS

Poucos estudos abordam especificamente o uso de indicadores nos TLR. Lippi et al. listam os principais aspectos dos TLR associados a cada fase do processo, conforme Figura 1.

Ainda no estudo de Lippi et al., é feita a comparação do desempenho analítico de um sistema de TLR para glicose, colesterol e triglicérides, quando utilizado por diferentes profissionais, sendo um de laboratório e três outros de farmácia. Os resultados estão descritos na Tabela 9 e demonstram maior variação analítica quando o teste é feito por profissionais que não estão vinculados à rotina de laboratórios clínicos.

Um estudo publicado em 2011 avaliou as taxas de erros dos TLR para uma série de testes, por um período de 14 meses, por meio da aplicação de um questionário relacionado à qualidade. Obteve-se um total de 225 respostas, somando-se mais de 400 mil testes, preenchidos em sua maioria por clínicos, que reportaram taxas de erros consideravelmente maiores do que as observadas em laboratórios centralizados e predominantemente da fase analítica, descritos nas Tabelas 10 e 11.

Aspectos pré-analíticos
Pedido médico
Identificação e preparo do paciente
Coleta e manipulação da amostra
Preparo dos materiais, equipamento e área



Aspectos analíticos
Controle de qualidade e calibrações
Desempenho analítico
Arquivo de resultados

Aspectos pós-analíticos
Laudo
Testes confirmatórios (se necessários)
Interpretação do laudo e assessoria médica
Acompanhamento do paciente
Resíduos biológicos
Faturamento

FIGURA 1 Principais problemas dos TLR nas fases do processo laboratorial.

Fonte: adaptada de Lippi et al.

TABELA 9 Comparação do desempenho analítico do TLR operado por pessoal treinado em laboratório e por três pessoas de diferentes farmácias

	Erro	Especificações da qualidade	Automação laboratorial	TLR laboratório	TLR farmácia (1)	TLR farmácia (2)	TLR farmácia (3)
GLI	Aleatório	2,9%	1,0%	5,8%	5,0%	6,1%	9,7%
	Sistemático	2,2%	–	1,8%	1,2%	5,7%	9,0%
COL	Aleatório	2,7%	1,4%	7,0%	17,0%	15,0%	15,0%
	Sistemático	4,0%	–	13,0%	13,0%	25,0%	27,0%
TRI	Aleatório	10,5%	2,2%	16,0%	26,0%	25,0%	26,0%
	Sistemático	10,7%	–	9,7%	33,6%	17,9%	43,7%

GLI: glicose; COL: colesterol; TLR: teste laboratorial remoto; TRI: triglicérides.

TABELA 10 Erros do teste laboratorial remoto por tipo de testes

Tipo de teste	Nº de testes	Nº de defeitos	Defeitos/testes (%)
Gasometria (1)	22.687	119	0,520
Gasometria (2)	5.809	10	0,170
Gravidez (3)	8.879	14	0,158
Glicose (4)	303.389	71	0,020
Drogas de abuso (5)	247	1	0,400
HbA1c (6)	1.236	8	0,650
Urinálise (7)	64.370	2	0,003
Cetonas (8)	1.087	0	0,000

(1) Roche Omni S; (2) i-STAT; (3) Clearview HCG; (4) Performa, Inform II e Advantage Meters; (5) Nal von Mindem; (6) DCA 2000; (7) Siemens-Multistix; (8) Abbott Medisense

TABELA 11 Erros de teste laboratorial remoto por fase do processo laboratorial

Fase	Nº	%
Pré-analítica	72	32,0
Analítica	147	65,3
Pós-analítica	6	2,7

Os erros foram ainda classificados, conforme impacto ao paciente, como atual (A) e potencial (P) em cinco graus: (1) ausente; (2) mínimo; (3) leve; (4) moderado e (5) grave, descritos na Tabela 12, demonstrando que os impactos observados foram ausentes ou mínimos, com potencial mínimo na maioria dos casos, mas com aproximadamente 20% dos casos com potencial para danos leves a graves aos pacientes.

TABELA 12 Graduação dos erros de teste laboratorial remoto, conforme o impacto atual e potencial

Grau	Grau atual (A) n (%)	Grau potencial (P) n (%)
1	116 (51,2)	6 (2,7)
2	109 (48,4)	175 (77,8)
3	0 (0)	3 (1,3)
4	0 (0)	33 (14,7)
5	0 (0)	8 (3,6)

Embora os TLR proporcionem resultados rápidos e oportunidade para as decisões médicas ágeis, o risco peculiar de erros com os TLR gera especial preocupação com a qualidade e a confiabilidade dos resultados dos testes. Ao contrário do que ocorre com testes realizados no laboratório central, no qual os erros ocorrem predominantemente nas fases pré e pós-analíticas, os erros com TLR ocorrem principalmente na fase analítica.

USO DE INDICADORES, BOAS PRÁTICAS E SEGURANÇA DO PACIENTE

Além de auditorias externas e inspeções, entre as boas práticas de laboratório (BPL) existe a recomendação de que os laboratórios utilizem mais dois tipos de avaliações internas de rotina: (a) medições de desempenho por meio dos indicadores de qualidade e (b) auditorias internas para garantir a qualidade.

Os indicadores de qualidade são métricas essenciais para o acompanhamento e a avaliação do desempenho de laboratório, visando a detectar problemas críticos nos resultados laboratoriais e, dessa forma, na atenção global ao paciente; igualmente, são muito úteis para sinalizar oportunidades de melhorias e na avaliação de eficácia das intervenções realizadas nesses processos, sejam as melhorias ações preventivas ou corretivas. Os indicadores de qualidade podem ser analisados por meio de ferramentas gráficas para monitorar as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica do processo laboratorial. O responsável pelo laboratório ou profissional designado deve definir uma meta para a mitigação de todos os riscos importantes de falha nesse processo. Cada situação de desempenho inaceitável deve ser seguida por uma sequência de ações, incluindo:

- documentação completa do erro quando ele for identificado;
- investigação completa para definir a(s) fonte(s) do erro;
- análise das tendências de erros notificados;
- ação corretiva apropriada para corrigir o erro imediatamente e ação preventiva abrangente visando a eliminar ou mitigar o risco de erro;
- documentação adequada de quaisquer consequências adversas;
- revisão pelos gestores.

O Colégio Australiano de Patologistas publicou, recentemente, recomendações específicas para os TLR, que devem ser usadas em conjunto com padrões de BPL e gerenciamento da qualidade. Segundo as recomendações, é necessário

monitorar os processos para todas as atividades de serviços executadas e identificar possíveis fragilidades e atividades propensas a erro, visando a melhorias focadas, por exemplo, um plano pré-analítico para identificação do paciente, coleta da amostra, procedimentos operacionais padrão analíticos, incluindo um plano de controle da qualidade e um plano de monitoramento com um conjunto de indicadores de qualidade para processos pré e pós-analíticos.

Um conjunto básico de indicadores de qualidade deve ser desenvolvido pela gestão de operações de TLR para monitorar e melhorar o desempenho dos processos. Exemplos de indicadores de qualidade de desempenho que podem ser monitorados incluem: acurácia da identificação do paciente, tempo de resposta (*turnaround time* – TAT), avaliação de competências dos profissionais de TLR, índice de falha nos resultados de TLR, índice de desperdício de consumíveis, monitoramento de eventos adversos, índice de falhas de controle da qualidade, aceitabilidade da amostra para o teste, mau funcionamento do dispositivo de TLR, reporte de resultados críticos, acidentes com perfurocortantes, proporção de todos os resultados de testes de pacientes transferidos corretamente ou inseridos em prontuário do paciente.

A Norma do PALC, em sua versão 2013, determina que a direção do laboratório defina e implante "indicadores para avaliar e monitorar sistematicamente a contribuição do laboratório para a qualidade global da assistência à saúde, quando aplicável, e referentes a aspectos críticos para a qualidade dos serviços prestados em todas as suas fases". Essa avaliação de desempenho relativa à efetividade inclui os TLR, cujo contínuo monitoramento de custo/efetividade com foco na segurança do paciente é particularmente crítico.

A necessidade de implantar um sistema de monitoramento de desempenho em termos de qualidade dos processos, seus resultados e impactos para os pacientes é também recomendada por outros organismos internacionais, como a ISQua (International Society for Quality in Health Care), que em suas diretrizes para desenvolvimento de Normas de Acreditação em Saúde dá especial ênfase à exigência de que as normas devam requisitar o monitoramento dos aspectos relacionados a eficiência e utilização de serviços, desempenho em qualidade, governança clínica, entre outros.

CONCLUSÕES

A tendência de avanço contínuo na utilização dos TLR e o grande potencial de contribuição deles para a medicina laboratorial reforçam a necessidade de implantação de ferramentas para a gestão da qualidade, incluindo indicadores de desempenho, para garantia de seus resultados.

Poucos estudos foram publicados até o momento sobre indicadores de desempenho específicos para esses testes, porém as principais dimensões de desempenho a serem monitoradas são semelhantes às dos demais testes laboratoriais processados nos laboratórios centrais, que devem ser complementados com pontos particulares aos TLR, considerando cada uma das fases do processo envolvido: pré-analítica, analítica e pós-analítica.

Algumas diferenças características das abordagens de TLR, como preparo do paciente, operador do equipamento e formas de emissão do laudo e acompanhamento dos resultados, devem ser observadas com atenção, bem como os potenciais riscos à segurança dos pacientes.

Um importante aspecto que diferencia os testes de TLR está na probabilidade maior de erros na fase analítica, ao contrário dos testes habitualmente realizados nos laboratórios centrais, nos quais o maior nível de falhas é identificado na fase pré-analítica.

BIBLIOGRAFIA

1. Barth JH. Clinical quality indicators in laboratory medicine: a survey of current practice in the UK. Ann Clin Biochem. 2011;48(3):238-40.
2. Barth JH. Clinical quality indicators in laboratory medicine. Ann Clin Biochem. 2012;49(1):9-16.
3. Berlitz FA, Galoro CAO. Métricas de controle de processos. In: Oliveira CA, Mendes ME (eds.). Gestão da fase analítica do laboratório. v.3. Rio de Janeiro: ControlLab, 2012.
4. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratoty medicine. Cloin Chem. 2002;48:691-8.
5. Cantero M, Redondo M, Martín E, Callejón G, Hortas ML. Use of quality indicators to compare point-of-care testing errors in a neonatal unit and errors in a STAT central laboratory. Clin Chem Lab Med. 2015;53(2):239-47.
6. CLSI. Quality management: approaches to reducing errors at the point of care; approved guideline. CLSI document POCT 07-A. Wayne: CLSI, 2010.
7. Corrêa HL, Corrêa CA. Administração da produção e operações. São Paulo: Atlas, 2005.
8. Galoro CAO, Mendes ME, Burattini MN. Applicability and potential benefits of benchmarking in Brazilian clinical laboratory services. Benchmark Int J. 2009;16(6):817-30.
9. Guidelines and Principles for the Development of Health and Social Care Standards. International Society for Quality In Health Care. 4.ed. versão 1.1. 2014.
10. Guzmán D, Sánchez PT, de la Barra DR, Madrid QA, Quiroga GT. Implementación de 9 indicadores de calidad en un laboratorio hospitalario. Rev Méd Chile. 2012;139:205-14.
11. Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. Arch Pathol Lab Med. 2005;129(10):1252-61.

12. Kazmierczak SC. Point-of-care testing quality: some positives but also some negatives. Clin Chem. 2011;57(9):1219-20.
13. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ, Trenti T. Laboratory testing in pharmacies. Clin Chem Lab Med. 2010;48(7):943-53.
14. Lippi G, Banfi G, Church S, Cornes M, De Carli G, Grankvist K, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med. 2015;53(3):357-70.
15. Norma PALC versão 2013. Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. 2013.
16. O'Kane MJ, McManus P, McGowan N, Lynch PL. Quality error rates in point-of-care testing. Clin Chem. 2011;57(9):1267-71.
17. Plebani M, Sciacovelli L, Lippi G. Quality indicators for laboratory diagnostics: consensus is needed. Ann Clin Biochem. 2011;48(5):479.
18. Plebani M. Foreword. Clin Chem Lab Med. 2010;48:901.
19. Plebani M. Harmonization in a laboratory medicine: the complete picture. Clin Chem Lab Med. 2013;51(4):741-51.
20. Ricos C, García-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. Clin Chem Lab Med. 2004;42(6):578-82.
21. Ruiz R, Llopis MA, Biosca C, Trujillo G, Llovet MI, Tarrés E, et al. Indicators and quality specifications for strategic and support processes related to the clinical laboratory: four years' experience. Clin Chem Lab Med. 2010;48:1015-9.
22. Schifman RB, Zarbo RJ. Q-Probes: a College of American Pathologists benchmarking program for quality management in pathology and laboratory medicine. Adv Pathol. 1996;9:83-119.
23. Sciacovelli L, O'Kane M, Skaik YA, Caciagli P, Pellegrini C, Da Rin G, et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Clin Chem Lab Med. 2011;49:835.
24. Shahangian S, Snyder SR. Laboratory Medicine Quality Indicators. Am J Clin Pathol. 2009;131(3):418-31.
25. Simundic AM, Nikolac N, Vukasovic I, Vrkic N. The prevalence of preanalytical errors in a Croatian ISO 15189 accredited laboratory. Clin Chem Lab Med. 2010;48:1009.
26. The Royal College of Pathologists of Australasia. Point of care testing elements of a quality framework. June 2014. Disponível em: <http://www.rcpa.edu.au/getattachment/26d1e702-f250-4699-a8d2-80443e32378e/POCT-Elements-of-a-Quality-Framework.aspx>. (Acesso em: 11 abr 2015.)
27. Vieira KF, Shitara ES, Mendes ME, Sumita NM. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. J Bras Patol Med Lab. 2011;47:201-10.
28. Vieira LMF. Nova era para a acreditação de laboratórios. J Bras Patol Med Lab. 2005;41(4): Editorial.
29. Zarbo RJ, Jones BA, Friedberg RC, Valenstein PN, Renner SW, Schifman RB, et al. Q-Tracks. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(9):1036-44.

12. Coordenador de testes laboratoriais remotos

INTRODUÇÃO

O PROCESSO DE implantação do teste laboratorial remoto (TLR) em uma instituição de saúde, em parte, é dependente da criação de um grupo multidisciplinar, visando à definição de uma política institucional para o uso dessa tecnologia. Assim, a criação de um comitê de TLR formado por representantes do corpo clínico, da enfermagem, do laboratório e da administração é essencial para o sucesso do projeto.

O comitê nomeará um coordenador de TLR, que será o responsável pela implantação, bem como pela garantia da execução dos exames, de acordo com os princípios das boas práticas no laboratório clínico (BPLC) e com a definição do acordo de nível de serviço ou *service-level agreement* (SLA). O acordo de nível de serviço corresponde a um contrato entre o provedor de serviços e o usuário, que especifica em termos mensuráveis o tipo de serviço que o prestador deve oferecer.

O coordenador de TLR será o responsável pela supervisão do projeto e pela tomada de decisões, além de funcionar como um facilitador na comunicação entre os vários departamentos da instituição e atuando como um consultor técnico junto àqueles que realizam o teste. Além disso, terá a responsabilidade de elaborar os procedimentos operacionais, avaliar o desempenho do controle da qualidade e dos ensaios de proficência, elaborar planos de melhoria da qualidade e implantar programas de treinamento. A seguir, são descritas as principais atividades do coordenador do TLR.

ATIVIDADES RELACIONADAS À GESTÃO

- Redigir, atualizar e revisar os procedimentos operacionais padrão;
- elaborar e distribuir os protocolos para TLR;
- supervisionar, coordenar e monitorar o desempenho da equipe que realiza o TLR;
- implantar e monitorar a execução da política para as BPLC;
- garantir que a utilização de técnicas laboratoriais esteja de acordo com as recomendações dos fabricantes, com base científica comprovada;
- promover o desenvolvimento, a manutenção e a revisão de políticas para TLR em conjunto com o comitê de TLR;
- elaborar relatórios para a instituição e para o comitê, visando a monitorar o uso e o controle de qualidade dos sistemas de TLR;
- atuar como profissional responsável nas auditorias interna e externa pelos procedimentos de TLR dentro da instituição;
- garantir a conformidade com as diretrizes de TLR na instituição;
- garantir a manutenção de registros para todos os dispositivos de TLR;
- elaborar especificações técnicas, teste, avaliação e compra dos equipamentos de TLR;
- prover assistência no processamento de dados de estatística e laboratoriais para uso dentro do departamento;
- atualizar o registro de todos os equipamentos de TLR;
- fazer análises de custo-benefício;
- facilitar a expansão do TLR dentro da instituição;
- contribuir para o programa de uso racional dos exames, gerenciando a utilização dos testes laboratoriais em sua área;
- prover recursos junto à direção para o bom desempenho das atividades planejadas;
- autorizar a introdução de novos analitos no perfil de exames em TLR;
- orientar o processo de implementação de novos dispositivos de TLR;
- gerenciar a instalação de novos dispositivos na instituição;
- coordenar as atividades dos colaboradores, visando à minimização dos impactos e dos riscos ao meio ambiente.

CONTROLE DA QUALIDADE

- Garantir um desempenho adequado no controle da qualidade dos equipamentos de TLR, monitorando continuamente as atividades relacionadas à qualidade, de acordo com a política de TLR da instituição;
- ser responsável pelo monitoramento e pela manutenção do controle de qualidade interno e pelos procedimentos de avaliação da qualidade externa para TLR.

PROGRAMA DE TREINAMENTO E DESENVOLVIMENTO DOS COLABORADORES

- Coordenar o programa de treinamento contínuo de toda a equipe envolvida nos procedimentos de TLR na instituição;
- desenvolver um programa de formação para todos os grupos da equipe clínica e de suporte, incluindo médicos, enfermeiros, analistas de laboratório e outros profissionais capacitados e habilitados a realizar exames com o uso de TLR;
- manter a competência da equipe, renovando anualmente a habilitação de todos os profissionais envolvidos na execução do TLR na instituição;
- estimular a equipe técnica a se relacionar adequadamente com o corpo clínico, pesquisadores, administradores, clientes internos, clientes externos e fornecedores.

ATIVIDADES ADMINISTRATIVAS

- Atuar em conjunto com o grupo de tecnologia de informações da instituição para garantir a integridade da transmissão dos dados para o laboratório central;
- apresentar as necessidades de tecnologia da informação;
- atuar como profissional responsável e de apoio nos assuntos relacionados ao TLR dentro da instituição;
- manter o gerenciamento das não conformidades e dos erros cometidos pelos usuários do TLR;
- atuar junto ao grupo responsável pelo gerenciamento de risco, para garantir a conformidade com as diretrizes e as políticas de TLR institucional;

- discutir questões sobre TLR em reuniões com a diretoria;
- dar suporte ao comitê de TLR, conferindo relatórios e documentos para reuniões, por exemplo, eventos adversos, relatórios de auditoria;
- gerenciar a manutenção e a integridade dos dispositivos de TLR e dos reagentes, além de controlar estoques e peças de reposição.

BIBLIOGRAFIA

1. Price CP, St John A. Point-of-care testing for managers and policymakers. Washington: AACC Press, 2006.
2. Price CP, St John A, Kricka LL. Point-of-care testing. 3.ed. Washington: AACC Press, 2010.
3. Roche. Descrição do cargo – coordenador de point-of-care (POCC). Versão 1.0; 2012.

13. Posicionamento oficial: Diretriz para Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

INTRODUÇÃO

Os testes laboratoriais remotos (TLR), ou *point-of-care testing* (POCT), são um dos serviços laboratoriais que mais crescem globalmente. O crescimento vem se acentuando em razão do amplo conjunto de testes oferecidos e da queda significativa dos custos para sua realização, além da nova possibilidade de oferta de alguns tipos de testes fora do ambiente laboratorial tradicional, que ganha importância cada vez maior no Brasil. Estima-se um ritmo anual de crescimento de 10 a 12% ou de até 30% para algumas análises específicas. A título de comparação, o ritmo de crescimento anual dos testes realizados em laboratórios centrais tem ficado em 6 a 7%. Desde o ano de 2004, quando a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), lançou o primeiro *Posicionamento oficial 2004 – Diretrizes para gestão e garantia da qualidade de testes laboratoriais remotos (POCT)*, foi possível notar a necessidade de revê-lo e ampliá-lo, por meio de uma comissão de colaboradores estudiosos do assunto, resultando no presente *Posicionamento oficial 2012 – Diretrizes para gestão e garantia da qualidade de testes laboratoriais remotos (TLR/POCT)*. Nesse momento, o posicionamento está sendo atualizado, por isso, este capítulo restringe-se aos aspectos e às orientações gerais para os associados com relação à implantação e à gestão dessa tecnologia. Os aspectos de cunho técnico são mais abordados em outros capítulos da presente publicação.

A medicina laboratorial está diante de rápida expansão dos sistemas analíticos desenvolvidos para possibilitar a realização de testes laboratoriais fora de um laboratório central, para a obtenção imediata de resultados.

A filosofia geral que tem permeado os TLR é "quanto mais rápido, melhor". Quando se trata da implementação de TLR em um cenário em particular, deve-se, contudo, definir claramente o que será melhorado. Os benefícios potenciais a serem alcançados são estes:

- assistência médica e assistência à saúde: melhoria dos resultados finais clínicos (*outcomes*);
- gestão de recursos: uso mais eficiente de leitos, de diagnósticos, de recursos humanos, etc.;
- gestão de tempo: redução do tempo "cabeça-braço-cabeça" (TAT ou *turnaround time*) e redução do tempo de internação;
- satisfação do cliente: menor número de visitas ao médico ou ao hospital e melhor adesão ao tratamento;
- segurança do paciente: processos e responsabilidades definidos, garantia da qualidade em todas as fases do processo analítico.

Nos Estados Unidos, quando os POCT foram introduzidos, a reação suscitada foi semelhante à que houve no Brasil até recentemente. Os profissionais de laboratório consideravam esses testes inferiores aos do laboratório central e mal gerenciáveis, rejeitando assumi-los como parte de sua responsabilidade. Dessa forma, o POCT carregava um estigma comparável ao tratamento dispendido a um filho bastardo ou, até mesmo, órfão. Os impulsionadores para uma mudança de atitude foram a regulamentação específica criada pelo governo, a expansão e o aprimoramento da tecnologia e a mudança da visão do processo de assistência à saúde, bem como uma mudança das expectativas dos consumidores e da sociedade. A prestação de cuidados de forma descentralizada e a pacientes que habitam em locais mal servidos de cuidados essenciais e a segurança do paciente são os principais impulsionadores dessa tecnologia. Persiste a necessidade da demonstração da comparabilidade com os testes-padrão com relação à eficácia e à segurança; da possibilidade de gestão e supervisão adequadas; da garantia da competência dos operadores, da viabilidade econômica e dos resultados favoráveis para os pacientes. Nesse contexto, a SBPC/ML está de acordo com as entidades internacionais, como o College of American Pathologists (CAP), acreditando que os POCT/TLR devem oferecer um desempenho que atenda às mais altas expectativas que se esperam dos testes realizados da forma convencional. E nem faria sentido que alguns pacientes tenham decisões importantes tomadas tendo como base resultados menos

confiáveis, apenas em razão da opção de realizá-los de forma descentralizada e em equipamentos portáteis.

Os TLR são testes alternativos, complementares (e não substitutos de testes convencionais), que devem atender às demandas e às necessidades de cuidado específicas, como parte do serviço que deve ser integralmente oferecido por um laboratório clínico, sob sua orientação direta e/ou sob supervisão formal. Espera-se que o presente documento encoraje mais patologistas clínicos e responsáveis técnicos de laboratório a aceitarem o desafio, e até mesmo com prazer, de implantar um programa bem-sucedido de TLR, pois se trata de uma boa oportunidade para esses profissionais atuarem como líderes da equipe de saúde hospitalar na prestação de exames laboratoriais realmente pertinentes, no lugar e na situação em que forem realmente necessários e benéficos para os pacientes, com qualidade assegurada.

TERMOS E DEFINIÇÕES

Os termos, as definições e as respectivas siglas são abordados no Capítulo 1 "Definição, terminologia e histórico". O termo "teste laboratorial remoto" utilizado no Brasil foi adotado pela comissão criada pela SBPC/ML acerca do tema, com base em uma sugestão do Prof. Dr. Adagmar Andriolo, médico patologista clínico, que muito contribuiu para o desenvolvimento da medicina laboratorial. A definição para esses testes, criada inicialmente pela comissão, permanece atual.

Teste laboratorial remoto

Teste laboratorial passível de ser realizado em sistemas analíticos especificamente desenvolvidos de forma a permitir a sua execução em locais que podem ou não pertencer à área física licenciada pela Vigilância Sanitária como parte de um laboratório clínico. Os equipamentos e os insumos são, em geral, portáteis e de utilização simples e rápida, e os testes podem ser realizados por equipe devidamente treinada e capacitada, em qualquer local próximo ao paciente.

Escopo

Por definição, fazem parte do escopo desse documento os testes laboratoriais executados dentro de estabelecimentos de saúde ou em locais onde se provêm cuidados médicos, porém realizados fora da área física delimitada e específica de um laboratório clínico. A execução desses testes não requer pessoal

de laboratório fixo no local de execução, podendo ser realizada por qualquer profissional de saúde devidamente treinado para integrar o grupo operacional de TLR. Os equipamentos utilizados na execução desses exames são, por definição, portáteis, de modo que possibilitam o transporte para as proximidades do local onde o paciente se encontra.

No escopo dos TLR, não estão incluídas as seguintes situações:

- testes realizados em laboratórios satélites (unidades do laboratório central dentro de mesma instituição, com espaço físico e pessoal dedicado);
- monitorações do paciente *in vivo*;
- testes realizados pelo próprio paciente (ou um familiar ou responsável), denominados teste domiciliar (TD) ou *home testing* (HT), que merecem regulamentação e orientações específicas.

O conjunto de testes oferecido dentro do escopo de TLR é constantemente ampliado, seja pelo desenvolvimento de novas tecnologias, seja pela adaptação de equipamentos existentes às condições de portabilidade requeridas ou mesmo por necessidades do mercado. Recomenda-se que o leitor se mantenha atualizado continuamente com relação aos equipamentos e aos testes disponíveis, tanto no exterior como no Brasil. Deve-se lembrar também que pode haver um intervalo considerável entre o surgimento de uma nova metodologia e seu registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a qual também deve ser consultada.

O conjunto de áreas dentro da medicina laboratorial é amplo: eletrólitos e substratos, gases sanguíneos, lipídios, bioquímica, diabete, drogas terapêuticas e de abuso, marcadores cardíacos, sorologias, microbiologia, hormônios, hematologia e coagulação, uroanálise, parasitologia e testes genéticos, entre outros. Nos capítulos anteriores, foi feita a descrição específica de utilização dessa ampla gama de testes.

ASPECTOS LEGAIS

No Brasil, a legislação está se adaptando mais rapidamente a esse tipo de teste, mas ainda não há marcos legais adequadamente abrangentes da especificidade dessa tecnologia, em especial nas instâncias que regulamentam o financiamento da assistência à saúde – Sistema Único de Saúde (SUS) e Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Os TLR, por características inerentes à sua tec-

nologia e ao processo de garantia da qualidade dos respectivos testes, têm em geral, um custo várias vezes superior aos testes de mesma finalidade realizados em um laboratório central. Dessa forma, apesar de alguns testes serem citados entre os procedimentos da ANS, inicia-se o reconhecimento dos TLR nas tabelas de referência de remuneração de análises laboratoriais, embora ainda com bastante resistência por parte de algumas fontes pagadoras. De um lado, encontram-se os médicos, que gostariam de contar com os mesmos recursos descritos na literatura e em protocolos internacionais. De outro lado, encontram-se os fabricantes dessas tecnologias, que encontram dificuldades para a sua comercialização, uma vez que os intermediários mais adequados para sua implantação, ou seja, os laboratórios, não têm estímulo financeiro para complementar as análises-padrão, de custo inferior e de gestão menos complexa, com TLR. Dessa forma, acredita-se que devam ser realizados estudos de custo e de custo-efetividade dos TLR e que estudos com esse escopo devam subsidiar a inclusão de TLR nas tabelas de referência do país, como a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM – AMB) e o rol da ANS, com remuneração diferenciada e adequada à sua metodologia. Mais informações sobre os aspectos econômicos dos testes remotos podem ser encontrados no Capítulo 10, "Custo laboratorial".

As únicas legislações existentes no país são a Resolução RDC n. 302/2005 da Anvisa, revisada em 2014, a qual vincula a realização de TLR a um laboratório clínico, no âmbito privado, e abre a possibilidade de sua vinculação a um serviço de saúde pública; e a Resolução RDC n. 7/2010, que dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva (UTI). As normas legais são abordadas com mais detalhes no Capítulo 7 "Teste laboratorial remoto – regulação, acreditação e segurança do paciente".

ASPECTOS ORGANIZACIONAIS

Os Estados Unidos acumulam décadas de estudos e revisões dos aspectos organizacionais de TLR, e o Comitê Técnico do CAP adota um posicionamento muito claro em relação a esses testes. A prioridade máxima é a qualidade do atendimento médico ao paciente. A implementação de testes laboratoriais em locais alternativos não deve de maneira nenhuma introduzir ou aumentar as margens do erro diagnóstico. É primordial que o programa de TLR seja adequado às boas práticas de laboratório clínico e às normas de acreditação, incluindo-se responsabilidade técnica, garantia da qualidade,

regulamentações técnicas, programa de treinamento e certificação dos recursos humanos, registros das atividades, rastreabilidade dos processos, gestão de resíduos, cuidados de biossegurança e, se possível, conectividade. Essa comissão propõe o modelo organizacional e de responsabilidades descrito a seguir e mostrado na Figura 1.

A direção da organização à qual o laboratório clínico está vinculado é responsável, em última instância, pela qualidade do programa de TLR por ela implantado. Essa comissão recomenda, contudo, que a direção geral da instituição delegue formalmente ao responsável técnico pelo laboratório clínico a responsabilidade pela gestão do programa de TLR, desde a definição de seu escopo até sua implementação, considerando a necessidade médica, as implicações financeiras, a viabilidade técnica e a capacidade da organização de cumprir os requisitos. A direção do laboratório clínico torna-se responsável pelo planejamento e pelo desenvolvimento dos processos necessários ao programa de TLR, devendo ser considerados os seguintes aspectos:

- especificação de metas e requisitos para a qualidade;
- existência de recursos, processos e documentos pertinentes;

Responsável técnico pelo laboratório clínico
Comitê multidisciplinar
Gestor do programa de TLR
Coordenador do comitê multidisciplinar:
profissional do laboratório clínico designado pelo responsável técnico
Grupo operacional:
profissionais de saúde devidamente treinados e certificados para atuar em uma ou várias áreas do programa de TLR

FIGURA 1 Fluxograma do modelo organizacional proposto para o TLR.

- verificação, validação e monitoração das atividades e dos processos específicos;
- manutenção de registros para o fornecimento de evidências de conformidade dos processos e dos procedimentos.

Em razão das inúmeras interações necessárias ao êxito de um programa de TLR, essa comissão recomenda que o responsável técnico fomente a criação de um comitê multiprofissional para a gestão do programa de TLR, sendo que sua coordenação deve caber à direção do laboratório clínico ou a um outro profissional do laboratório, formalmente designado. O comitê deve contar com, pelo menos, representantes da administração, dos setores médicos e da enfermagem envolvidos, sendo recomendável incluir outros profissionais, quando indicado: p.ex., compras, farmácia e gestão da qualidade. O comitê deve definir as autoridades e as responsabilidades de todos os envolvidos no programa de TLR e deve comunicá-las a toda a organização. O comitê deve, ainda, participar da seleção, da avaliação e dos sistemas analíticos para TLR, e os critérios estabelecidos para essa aquisição devem incluir as seguintes características de desempenho: acurácia, precisão, limites de detecção, interferências e praticidade. O comitê também é responsável pela avaliação de solicitações do corpo clínico para a implantação de novos TLR.

A direção do laboratório deve assegurar que o coordenador do comitê multiprofissional gestor do programa de TLR seja capaz de:

- identificar os processos críticos para o sistema de gestão da qualidade dos TLR em toda a organização e estabelecer as respectivas sequências e interações;
- determinar os métodos e os critérios para a garantia da efetividade da operação e do controle desses processos;
- garantir a disponibilidade de recursos e informações necessárias para dar suporte aos processos críticos;
- monitorar, medir e analisar o desempenho dos processos;
- implementar as ações adequadas para que haja:
  - conformidade aos requisitos especificados;
  - cumprimento das metas da qualidade;
  - melhoria contínua dos processos.

A organização deve disponibilizar os recursos humanos necessários para garantir o treinamento e a avaliação periódica da competência do pessoal que integra o programa de TLR em todos os serviços e seus respectivos departamentos.

O coordenador do programa de TLR é responsável por:

- desenvolver, implementar e manter um programa de treinamento teórico e prático para o grupo operacional, para cada sistema analítico, em correspondência com seus operadores;
- certificar o pessoal que tenha sido treinado e que tenha tido sua competência avaliada e demonstrada e garantir que somente pessoal certificado execute os TLR;
- documentar e registrar os treinamentos, as avaliações e as certificações;
- programar retreinamentos e recertificações, de acordo com a necessidade;
- monitorar continuamente o desempenho de cada operador.

Cada membro do grupo operacional deve:

- compreender e demonstrar o uso adequado de um sistema de TLR;
- conhecer a teoria do sistema de medição (química e detecção);
- conhecer os aspectos pré-analíticos relevantes para cada análise, incluindo a indicação e as limitações do teste e o processo de coleta de amostras;
- apresentar destreza na execução da análise, conhecer as limitações técnicas do sistema analítico e a solução dos problemas mais comuns;
- conhecer e praticar a adequada conservação dos reagentes e dos insumos e a manutenção mínima do equipamento;
- conhecer e praticar o controle e a garantia da qualidade;
- atuar de acordo com os procedimentos definidos para resultados fora de determinada faixa e para resultados críticos;
- praticar as normas de biossegurança e de controle de infecção e dar destinação correta aos resíduos;
- registrar corretamente dados e resultados de forma a garantir sua rastreabilidade.

O comitê multidisciplinar, periodicamente, deve:

- avaliar o impacto dos TLR nos resultados finais dos pacientes (*outcomes*);
- monitorar os padrões de requisição;
- auditar a rastreabilidade das informações;
- analisar criticamente o processo de comunicação de resultados críticos;
- avaliar novas necessidades médicas e assistenciais;

- determinar e analisar o custo-benefício e o custo-efetividade dos processos de TLR;
- identificar oportunidades de melhoria.

GESTÃO E GARANTIA DA QUALIDADE

A garantia da qualidade dos TLR deve ser abordada de forma específica e distinta, em alguns aspectos, daquela dos exames laboratoriais tradicionais. A realização de TLR deve ser mais simples, e a obtenção de resultados, mais rápida, de forma a permitir ao clínico encurtar seu tempo de atuação e ser mais efetivo em determinado contexto, gerando melhor resultado final para o paciente. Sendo assim, a garantia da qualidade deve abranger muito mais do que simples controle dos processos analíticos. Os TLR devem estar submetidos aos mesmos princípios das boas práticas de laboratório clínico e de acreditação em todas as fases do processo. Para uma visão mais aprofundada dessas questões, sugere-se a leitura do Capítulo 7 "Teste laboratorial remoto – regulação, acreditação e segurança do paciente".

A garantia da qualidade dos TLR é complexa e envolve grande número de itens a serem controlados, como pacientes, operadores, equipamentos e insumos. E, apesar do grande número de partes envolvidas, a demanda individual de uso de cada teste e de cada equipamento pode ser pequena, e o custo da realização de controles, proporcionalmente mais significativo, gerando dificuldades para a implementação do adequado controle interno. Recomenda-se, contudo, que o controle interno seja realizado pelo menos uma vez por turno de trabalho ou a cada amostra de paciente, de acordo com a demanda. A manutenção dos processos automáticos ou eletrônicos de verificação dos equipamentos deve seguir rigorosamente as recomendações do fabricante.

O resultado obtido pelo operador deve ser considerado provisório, podendo ser analisado e interpretado diretamente pelo médico-assistente, sendo considerado, para efeitos legais, um elemento a mais do exame clínico. Recomenda-se, contudo, que esse resultado seja devidamente registrado em prontuário médico. Para a transformação de um resultado de TLR em laudo de teste laboratorial, é necessária sua análise crítica e a liberação formal por profissional habilitado e subordinado ao laboratório clínico, mantendo-se a rastreabilidade dos registros de acordo com as normas de acreditação aplicáveis. Portanto, a análise crítica e de consistência dos resultados deve ser feita, se não no momento da execução, pelo menos posteriormente, por profissional habilitado e seguindo a correlação clinicolaboratorial.

Uma questão, ainda sem resposta plena, é aquela relativa à conectividade entre os sistemas de TLR e os sistemas de informação laboratoriais (SIL) ou mesmo aos prontuários eletrônicos de pacientes (PEP). Os primeiros sistemas para a realização de TLR foram desenvolvidos sem qualquer função de conectividade ou com funções incipientes, pouco desenvolvidas. A necessidade de obter e manter registros que permitam a rastreabilidade e o controle das operações só se viabiliza plenamente com a conectividade plena. Com o uso cada vez mais disseminado de aplicativos em *smartphones* é imperativo que o controle dos resultados sejam cada vez mais controlados para não interferir na segurança do paciente. O laboratório deve se informar sobre sistemas e programas de interligação dos sistemas de TLR, uma área que evolui rapidamente. A tecnologia sem fio (ou *wireless*) seria bastante adequada, com custos a serem avaliados. Outros exemplos de tecnologias disponíveis seriam: *smartphones* ou *tablets* para cadastro, integração dos resultados e do controle dos operadores e da qualidade (via *download*) aos programas do laboratório ou do hospital, controle dos operadores, transmissão dos resultados remotamente *on-line* para o médico via internet convencional, banda larga com acessório *wi-fi* (*wireless fidelity*) ou via SMS (torpedo) para sua caixa de mensagens ou via telefone móvel com serviços de mensagem. E, mais recentemente, aplicativos para *tablets*. O gerenciamento e a integração dos resultados e da informação gerados, via informática e conexão eletrônica, são e serão cada vez mais necessários nos programas de TLR.

ASPECTOS ECONÔMICOS

Os TLR são uma tendência do mercado diagnóstico. Existem várias razões para o grande interesse nos TLR, que envolvem a indústria diagnóstica (melhor margem e expansão do mercado), sistemas de saúde (redução de custos com pessoal, melhor utilização do tempo, redução de períodos de internação), médicos e pacientes (maior rapidez nos resultados e condução mais efetiva do paciente, com melhores resultados finais, possibilidade de realização em ambientes não urbanos e remotos ou com poucos recursos).

A pergunta que sempre fica é: o TLR é custo-efetivo? Em uma análise preliminar, é aparentemente paradoxal o crescimento que está sendo observado em alguns países para uma tecnologia mais cara, em que o custo unitário do teste chega a ser de 2 a 20 vezes maior do que se realizado por meio de tecnologias tradicionais. Contudo, essa análise simplista de custos não pode ser aplicada ao TLR: ao se avaliar o impacto financeiro do TLR, é mandatório que se anali-

se o custo total dos cuidados médicos ao paciente naquela situação específica em que o TLR será aplicado, não apenas o custo isolado do teste. Isso torna a análise de custo-benefício do TLR muito mais complexa, porque muitos dos benefícios são difíceis de serem quantificados pelos métodos convencionais de análise de custo-benefício no laboratório clínico. Alguns exemplos são as vantagens que o TLR e seu resultado rápido podem trazer na redução do tempo de internação, na morbidade e na mortalidade dos pacientes, nas medicações e em vários outros recursos utilizados. Os detalhes dessa análise de custo-benefício transcendem o escopo desse documento, mas é importante ressaltar que novas tecnologias, como os TLR, devem ser implementadas apesar do custo mais alto por teste, desde que elas, direta ou indiretamente, reduzam os custos totais e/ou aumentem a efetividade do sistema de saúde, garantindo também a segurança do paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É opinião da comissão de que é da necessidade da gestão competente dos programas de TLR que surge uma grande oportunidade para os profissionais de laboratório clínico. Até então, os TLR foram muitas vezes vistos como uma ameaça, uma forma de se dispensar os serviços do laboratório. A experiência já acumulada, principalmente fora do Brasil, mostra que o contrário é verdadeiro e que o laboratório clínico pode e deve oferecê-lo, geri-lo e controlá-lo. Há pelo menos quatro razões muito evidentes para isso:

- é um novo mercado em diagnóstico, e a equipe do laboratório clínico é atualmente a mais capacitada para geri-lo. Se não for feito, outros, com menos competência na área, terão de fazê-lo, pondo em risco a segurança do paciente;
- o *benchmarking* com realidades de fora do Brasil mostra claramente que os programas de TLR têm melhor desempenho quando o laboratório atua em sua supervisão e gestão;
- o TLR é teste laboratorial; os processos e os fluxos envolvidos são muito semelhantes aos do laboratório centralizado, e o laboratório clínico já detém os conhecimentos necessários para que os programas de TLR tenham sua qualidade garantida;
- o controle e a gestão de testes laboratoriais não são foco e não fazem parte da área de atuação de nenhum outro prestador de serviços ou profissional da área de saúde.

Assim, os profissionais de laboratório clínico no Brasil devem se capacitar e se envolver ativamente na implementação e na gestão de programas de TLR, desde a análise de custo-benefício, passando pela validação técnica das metodologias e chegando à geração do resultado rápido e com qualidade. Isso vai requerer que cada instituição que queira utilizá-lo estruture um comitê multidisciplinar de TLR, que permita a interação constante entre o laboratório clínico, o corpo médico, a enfermagem e outros profissionais de saúde, além dos setores financeiro, comercial, de compras e os fornecedores (indústria diagnóstica). Deve caber ao laboratório clínico a gestão do programa e a definição de um coordenador de TLR (ou mais de um, dependendo do tamanho do programa) que faça a integração de tudo e de todos os envolvidos no programa de TLR da instituição. O papel bem definido e executado do coordenador de TLR é essencial para o sucesso de qualquer programa e está intimamente ligado a características inerentes aos profissionais do laboratório clínico, tanto às suas aptidões técnicas como à sua capacidade de agregação e de relacionamento multidisciplinar.

Os TLR têm grande potencial para melhorar a efetividade do resultado do diagnóstico laboratorial para os pacientes. Contudo, se não forem bem regulamentados e implementados, eles podem não trazer benefícios reais e levar a aumento de custos, principalmente quando superutilizados ou mal utilizados, podendo oferecer risco para a saúde dos pacientes. Esse é o dilema dos TLR: simplesmente porque são mais rápidos, não significa que são melhores. Muitas vezes, os médicos que atuam em setores de urgência (p.ex., clínicos, cirurgiões e intensivistas) têm a forte impressão de que, para melhorar o cuidado ao paciente, eles precisariam simplesmente de resultados laboratoriais mais rápidos e, portanto, a adoção indiscriminada de TLR seria o caminho natural. Contudo, é importante considerar que, para ser mais efetivo do que os testes tradicionais, o uso do TLR tem de alterar significativamente o processo de diagnóstico e tratamento do paciente, levando a melhor resultado final.

A implementação adequada de um programa de TLR é elemento essencial para seu sucesso e para atingir uma relação de custo-benefício significativamente favorável para a organização e para os pacientes. Simplesmente disponibilizar um TLR não garante o melhor resultado. O TLR deve ser integrado no fluxo completo de cuidados ao paciente para que se possa atingir os benefícios almejados. Vários critérios devem ser integrados para se atingir um resultado final. Por exemplo, em um atendimento cardiológico de emergência, o TLR pode fornecer rapidamente o resultado de um teste como a troponina mas,

se as etapas seguintes do diagnóstico e do tratamento também não estiverem otimizadas de forma eficiente, o resultado final do processo pode não ser satisfatório.

Apesar de não haver dúvidas de que os TLR têm o potencial de produzir um resultado de exame mais rápido, a questão fundamental é: o que um resultado mais rápido agrega ao processo do cuidado ao paciente? Assim, uma pergunta importante para ser respondida é se o TLR é apenas conveniência ou se ele realmente se traduz em resultados mais efetivos para o diagnóstico e o tratamento do paciente. Por vezes, a informação ou a propaganda do TLR atingem diretamente a equipe médica clínica, que passa a exercer grande pressão dentro da organização para a compra e implantação do TLR. Contudo, o porquê da escolha do TLR nem sempre é claro, e o efeito da novidade pode confundir a real aplicação e o benefício de uma nova tecnologia. Para isso, a análise de resultados finais (*outcomes*) e o uso dos conceitos da medicina baseada em evidências são primordiais para uma decisão adequada. Aqui, entra o papel fundamental do laboratório clínico para o sucesso de qualquer programa de TLR: os profissionais do laboratório é que têm o treinamento e o conhecimento essencial para avaliar essas novas tecnologias e avaliar o peso das evidências científicas a seu favor (ou em contrário). Assim, é o laboratório que deve apoiar os clínicos na interpretação da literatura científica e na decisão de se implantar ou não o TLR em uma dada situação, instituição e grupo de pacientes. Tão importante quanto garantir a rapidez do resultado do TLR é assegurar que esse resultado laboratorial executado remotamente, fora do laboratório, tenha a aplicabilidade e a qualidade necessárias para o suporte às decisões médicas, e isso só o laboratório clínico pode assegurar.

Em conclusão, quando bem utilizado, o TLR é uma nova ferramenta de eficácia médica, na qual um custo mais alto por teste pode trazer benefícios coletivos muito maiores para o sistema de cuidado ao paciente, quando a sua rapidez, aliada à eficiência de sua utilização e ao custo-efetividade, enfoquem o resultado global. Esses benefícios do TLR podem melhorar o desempenho da tomada de decisão médica integrada, com a participação efetiva da equipe clínica e com o suporte essencial da equipe laboratorial, enquanto sua mobilidade de execução permite melhor alcance, distribuição e disponibilidade do teste laboratorial, com o potencial de aumentar também a homogeneidade, a igualdade e a qualidade da assistência médica. Os TLR implantados e geridos com o apoio crucial do laboratório clínico, utilizados de forma correta e racional, buscando os melhores resultados para o paciente por meio da medicina

baseada nas melhores evidências, poderão contribuir para um sistema de saúde que utilize o melhor conhecimento disponível, que seja focado intensamente nos pacientes e que funcione de forma descentralizada, mas homogênea e integrada. O laboratório clínico no Brasil pode e deve aproveitar a oportunidade de viabilizar essa nova tecnologia, utilizando o TLR como rotina nas situações específicas em que ele se aplica.

A patologia clínica/medicina laboratorial claramente alterna ciclos de centralização e descentralização ao longo de sua história. O TLR traz novamente um ciclo de descentralização, ocorrendo logo em seguida ou, para muitos laboratórios, simultaneamente, ao ciclo de centralização-consolidação-automação que ainda existe. O grande desafio para os laboratórios está em liderar esse processo em vez de refutá-lo como se fosse uma ameaça, tornando-o realidade da forma mais custo-efetiva possível, com foco nos benefícios que o TLR pode trazer para a prática médica e para a qualidade dos serviços que são prestados aos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Anvisa. Resolução RDC n. 07/2010.
2. Anvisa. Resolução RDC n. 302/2005.
3. College of American Pathologists. POCT tool kit for laboratory directors. 2.ed. 2010.
4. Comissão de TLR da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. Posicionamento oficial 2004 – Diretrizes para gestão e garantia da qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (POCT). SBPC/ML, 2004. Disponível em: <www.sbpc.org.br>. (Acesso em: 01 jun 2012.)

Índice remissivo

25-hidroxivitamina D 204

A

Acetaldeído 385
Acidose 287, 415
  metabólica 288
  respiratória 288
Ações corretivas e preventivas 50
Acreditação dos laboratórios 501
Acurácia 165
Adenomas 205
Adenovírus 336
Aedes aegypti 332
Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) 119
Agregação plaquetária 307
Albuminúria 171
Alcalose 289, 415
  metabólica 289
  respiratória 289
American Diabetes Association (ADA) 162
Angiotensina I 354
Ânion *gap* 288, 417
Anticoagulação oral 457
Anticorpos interferentes 246
Antígeno(s)
  p24 345
  prostático específico (PSA) 402
  recombinantes 330
Anti-HIV 331
Antitrombina 306
Anvisa 116
Artéria
  coronária 267
  radial 422
Associação Americana de Diabetes (ADA) 99
Auditoria(s) 146
  da qualidade 81
  internas 81
Automonitoração 173
Automonitoramento 466
  glicêmico (AMG) 162
Autoteste 466
Autoverificação eletrônica e óptica 67
Avaliação
  de fornecedores 146
  externa da qualidade (AEQ) 70

B

Bacillus difficilis 323
Base excess 417
Benchmarking 52
BiliChek® 295
Bilirrubina(s) 184, 364
  transcutânea 294
Bilirrubinômetro 294
Biologia molecular 340
Boas práticas
  de laboratório (BPL) 509
  em laboratórios clínicos (BPLC) 76
Brain natriuretic peptide (BNP) 269
BTA
  STAT® 404
  TRAK® 404

C

Calcâneo 297
Cálcio ionizado 426
Calprotectina 448
Câncer
  colorretal 405
  de bexiga 402
  de mama 406
Capilaridade
Carcinoma de paratireoide 222
Cardiomiócito 473
CEA 406
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 321
Cetonúria 363
Cintilografia 206
CK-MB massa 267
CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 28, 45, 90
  CLIA'88 (Clinical Laboratory Amendments of 1988) 31, 72, 117
Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 42, 91, 129
  EP5-A2 93
  EP9-A2 95
Clostridium
  difficile 323, 446
  sordellii 324
CoaguCheck XS 459
  Plus 476
Coagulação 303
  intravascular disseminada (CIVD) 304
Coagulômetro 459
Coeficiente de variação (CV) 126, 169, 261
Colesterol
  não-HDL 257
  total 271
Coleta de amostra 477
College of American Pathologists (CAP) 64, 127
Comitê multiprofissional 523
Competência 77
Comunicação de resultados críticos 185
Conectividade 105, 107, 187, 526
  bidirecional 105
Confiabilidade 77
Conselho Federal de Farmácia 121
Consultor técnico 44
Conteúdo total de oxigênio 424
Controle
  da qualidade 59, 65, 78, 126, 131, 480
    amostras-controle 59
    exatidão 59
    precisão 59
  da rastreabilidade 68
  interno da qualidade (PCIQ) 68, 90
Coombs direto 293
Coordenador de TLR 513

Creatinina 356
Crescimento
  fetal 282
  intrauterino 282
Cryptosporidium spp 436
Custo laboratorial 491

D

Dados relevantes na fase pré-analítica para a coleta 481
Data mining 113
Dengue 332
  hemorrágica 333
Densidade 360
Desempenho analítico 179, 237
Desequilíbrio hidreletrolítico 283
Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 162
Diabetes mellitus 27, 161
Diagnóstico de uso *in vitro* (IVD) 124
Diagrama de causa e efeito 53
Diarreia 447
Dímero-D 306
Direção do laboratório clínico 522
Diretor do laboratório 43
Diretoria Colegiada 125
Documentação 51
Doença(s)
  cardiovasculares (DCV) 255
  infecciosas 319
  multiglandular 219
Dosagem intraoperatória do PTH 207, 215
Download 107
Drogas de abuso 371
  ecstasy 373

E

Efeito gancho (*high dose hook effect*) 247
Elisaimunoensaio (ELISA) 437
Endereços IP 107
Enfermagem 488
Ensaios imunométricos 210
Entamoeba histolytica 439
Epítopos 236
Equilíbrio acidobásico 287, 354, 415
Equipe multidisciplinar 36
Equivalent quality control (EQC) 118
Erro(s)
  aleatório 60
  corrigível 60
  pré-analítico 42
  sistemático(s) 61, 349
  total 61
Escopo 519
Especificação(ões)
  da qualidade 98
    analítica 47
  da fase analítica 500
  da fase pós-analítica 500
  da fase pré-analítica 499
Especificidade 62
Esterase leucocitária 365
Estreptococos 320
Etanol 385
Etilômetro 386
Exame de urina 351
Exatidão 95

F

Failure mode and effects analysis (FMEA) 54
Falência renal crônica 172
Falso-positivos 63
Fase
  analítica 78
  pós-analítica 78
  pré-analítica 41, 73, 420, 478, 481
Ferramentas da qualidade 51
Fibrinogênio 305
Filtração glomerular 352
Food and Drug Administration (FDA) 45, 178
Função renal 351

G

Garantia da qualidade 151, 525
Gases sanguíneos 418
Gasometria arterial 297
Gerenciamento de riscos 132
Gestação 232
Gestão
  de registros 149
  dos riscos 131
Giardia lamblia 438
Glicemia
  capilar (GC) 167, 177, 198
  hospitalar 193
Glicerol livre 258
Glicose oxidase 363
Glicosímetro(s) 30, 98, 163
Glomerulonefrite 355
Gonadotrofina coriônica humana (hCG) 231
Gravidade específica 360

H

H1N1 335
hCG
  hiperglicosilado (hCG-H) 232
  sulfatado (hCG-S) 233
  urinário 243
Hematócrito 184
Hemofilias 308
Hemoglobina
  glicada (A1C) 161, 168, 194
  livre 364
Hemorragia 304
Hemostasia 303
Heparina 312
  de lítio 421
  líquida 421
Hepatites B e C 338
Hierarquia 97
High-pressure liquid chromatography (HPLC) 168
Hiperbilirrubinemia 292
Hipercalcemia 205, 209, 286
Hipercalemia 285
Hipercolesterolemia familiar (HF) 255
Hiperfosfatemia 209
Hiperglicemia 163, 177, 193, 291
Hipermagnesemia 287
Hipernatremia 284
Hiperparatireoidismo 203
  primário 204
Hiperpotassemia 285
Hipocalcemia 285
Hipoglicemia 290
Hipomagnesemia 286
Hiponatremia 284
Hipoparatiroidismo 221
Hipopotassemia 285
HIV-1 e -2 330
Home
  testing 26, 520
  use 124

I

Icterícia 291
  fisiológica 292
Idade gestacional 280
Identificação do operador 110

Identificadores
da amostra 109
do paciente 108
Immunocyt® 405
Imprecisão 472
Imunoblot 343
Imunocromatografia 240, 375, 445
Imunoensaios 374
Imunofluorescência (IFA) 343, 437
Indicadores
da qualidade 50, 497
de desempenho 498
Individualized quality control plan – IQCP 118
Influenza 334
Instituto de Pesos e Medidas (Ipem) 387
Interferentes 483
International Diabetes Federation (IDF) 161
International Organization for Standartization (ISO) 76
Interoperabilidade 107
Intranet 105
ISO
22870 65, 90, 485
22870:2006 133
Isoformas 241
Isquemia cardíaca aguda 265

J
Jejum 259
Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) 128

K
Kinyoun 437

L
Laboratórios satélites 26, 520
Lactato 426
Lactoferrina 448
Lavado de punção com agulha fina permite analisar a presença de tecido 224
Legionella spp 322
Leishmania 442
Leishmaniose 442
Levey-Jennings 66
Limiar renal 362
Limite de quantificação 237
Linearidade 96
Lipoproteínas 258
Lise de euglobulina 306
Logical observation identifiers names and codes [LOINC] 111

M
Malária 443
Manual de coleta 180
Marcadores cardíacos 265
Materiais de controle 64
Medição eletroquímica 388
Método amperométrico 164
Microalbuminúria 171
Microalbuminúria 362
Ministério da Saúde 331
Mioglobina 267, 364
Monitoração
da glicemia 196, 198
intraoperatória do PTH 211
Monitoramento 82
Mononucleose infecciosa 337
Mortalidade infantil 280

N
National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) 103, 128
National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 162
National Institutes of Health (NIH) 134
Necrose tubular aguda 356
Neonatologia 279
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 222
Nitritos 366
Nível de serviço 513
NMP-22 403
Norma PALC 33, 89, 135
normocalcêmico 206
Normoglicemia 195
Nota técnica n. 39/2014 179
NT-proBNP 269
Nuclear matrix protein 22 403
Número do lote 112

O
Outliers 113

P
P50 424
Paciente(s)
regulação, acreditação, segurança 115
críticos 194
Painel NIDA 5 379
Parasitas intestinais 435
Paratireoidectomia 207
total 220
Paratireoide(s) 204
hiperfuncionante 219, 224
Paratormônio (PTH) 203
PCO_2 423
Peptídios natriuréticos 269
Percentil 99 266
Perfil lipídico 255
Período neonatal 279
pH urinário 359
Planejamento da validação 92
Planilhas 186
Plasmodium 443
PO_2 423
Portaria n. 151/2009 332
Posicionamento oficial: Diretriz 517
Precisão 94
Pregnosticon 240
Pressão parcial de dióxido de carbono 423
Pressão parcial do oxigênio 423
Procedimento(s)
documentados 148
do sistema de controle interno da qualidade 81
operacional padrão (POP) 38, 181
Processo de validação 79
Produção ectópica de hCG 245
Produtividade 494
Produtos de degradação
da fibrina (PDF) 305
do hCG 235
Programação fetal 283
Programa de
Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) 43, 126
Indicadores Laboratoriais 504
Próstata 401
Proteína 306
C reativa (PCR) 272, 450
de matriz nuclear 403
S 306
viral NS1 333
Proteinúria 361

PTH
intacto 210
intraoperatório 213, 220

Q

Qualidade analítica 167
Química seca 357

R

Radioimunoensaio(s) competitivo(s) 209, 236
Rastreabilidade 35, 187
Rateio de despesas 493
Razão normalizada internacional (RNI) 457
RDC n. 302 25, 42, 71, 89, 116, 478, 521
Reabsorção tubular 353
Reação
de Jaffe 357
em cadeia da polimerase (PCR) 437
Reativo
de Erlich 365
de Fouchet 364
Recursos humanos 78
Registro sistemático 53
Regras múltiplas de Westgard 66
Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) 354
Repetitividade e reprodutibilidade (R&R) 65
Resíduos 35
Responsável técnico 183, 479
Resultados críticos 141, 182
RN prematuros 281
Rotavírus 336
RT-PCR 335

S

Sangramento(s) 304
intestinal 444
Saturação de hemoglobina 423
Screening de drogas 373
Secreção tubular 353
Segurança do paciente 131
Seleção
do sistema analítico 74
dos instrumentos 178
Sensibilidade 62, 242, 472
analítica 268
Service-level agreement (SLA) 513
Serviços de saúde 33
Sinciciotrofoblasto 232
Síndrome(s)
alfa-adrenérgica 393
alucinógena 394
anticolinérgica 393
beta-adrenérgica 393
colinérgica 393
coronariana aguda (SCA) 265, 471
da desacoplação da fosforilação oxidativa 395
epileptogênica 394
extrapiramidal 394
familiar do hCG 246
narcótica 394
por solventes 394
sedativo-hipnótica 394
serotoninérgica 394
Sistema(s)
de informação
hospitalar [HIS] 102
laboratorial [LIS] 102
de métricas 498
Sliding scale 198
SO_2 423
S. pneumoniae 322
Streptococcus do grupo A 321
Subunidade
alfa livre (αhCG) 234
beta livre (βhCG) 234

T

Tamm-Horsfall 361
Tecnologia da informação (TI) 101, 102, 188
Tempo
de atendimento total (TAT) 268, 472
de protrombina (TP) 305, 457
de tromboplastina parcial ativada (TTPa) 305
de trombina (TT) 305
Teorema de Bayes 63
Teste(s)
de DNA 446
de guáiaco 444
de proficiência 35
domiciliar 26
imunocromatográficos 436
rápido(s) 320, 346
fluxogramas 346
Waived 28, 44, 76, 480, 117, 123, 480
Tira(s)
reagente(s) 30, 358
reativas 259
Titulação da heparina 313
Teste(s) laboratorial(ais) remoto(s) (TLR)
custo-efetividade 44
exatidão 133
precisão 133
TLR/INR (TP) 309
TRL/TTPa 311
Toxicologia 372
Treinamento 80, 151
Treponema pallidum 324
Trichomonas vaginalis 440
Tromboelastograma 308
Trombose venosa 467
Troponina 266, 471
Turnaround time (TAT) 372, 493, 518

U

UK NEQAS 460
United Kingdom Accreditation Service (UKAS) 129
Urobilinogênio 365
UroVysion® 405

V

Validação 68, 80, 93
analítica 91
de lotes 67
dos testes laboratoriais remotos (TLR) 89
Valores de referência 111
Valor preditivo 63
Variabilidade pré-analítica 41
Variantes
da hemoglobina 169
de hCG 248
V Diretriz Brasileira de Dislipidemias 256
Vigilância Sanitária 25, 519
Vírus
da imunodeficiência humana (HIV) 329
Epstein-Barr 337
sincicial respiratório (RSV) 335

W

WAN (*wide area network*) 105
Western blot 343
Wireless 108

Abbott

Os testes laboratoriais remotos fornecem informações fundamentais para a tomada de decisão dos profissionais de saúde em relação à conduta clínica e terapêutica na beira do leito. A Abbott Laboratórios do Brasil tem compromisso com a segurança dos pacientes e por isso oferece produtos com precisão assegurada (tecnologia glicose específica), rastreabilidade (software de gestão dos resultados de glicemia e cetonemia) e proteção contra contaminantes (tiras embaladas individualmente).

FreeStyle Precision Pro
Rastreabilidade total dos testes de Glicemia e Cetonemia
FreeStyle Optium Neo H
Alertas de CQ e tendência de resultados
255
Abbott
Abbott
FreeStyle Precision Web
Software de gestão dos testes de Glicemia e Cetonemia
Precision Xceed Pro
Rastreabilidade total dos testes de Glicemia e Cetonemia

FreeStyle

Todos os produtos atendem às exigências das principais agências acreditadoras. Joint Commission (JCI), College of American Pathologists (CAP), RDC 302/05, RDC 7/10 e RDC 36/13

APRESENTANDO

FreeStyle Precision Pro

SISTEMA DE MONITORAMENTO DE GLICOSE E β-CETONA NO SANGUE

- Conectividade
- Tecnologia de leitura de código de barras 2D
- Projetado para melhorar a precisão e desempenho

FreeStyle
Precision Pro
Blood Glucose and β-Ketone Monitoring System

RESULTADOS COM SEGURANÇA E CONFORMIDADE

- Acesso e análise de resultados com rapidez e agilidade
- Simplifica a rotina hospitalar com relatórios analíticos
- Atende as exigências das principais agências acreditadoras (JCI, CAP e RDC's 302/05 e 7/10)

OTIMIZE A GESTÃO DO PROGRAMA DE CONTROLE DE GLICEMIA EM SEU HOSPITAL:

- Mantém a comunicação entre todos os **profissionais de saúde.**
- Garante que o resultado do teste está associado **ao registro médico do paciente.**

AJUDA A MELHORAR A SEGURANÇA, EFICIÊNCIA E RASTREABILIDADE

- Lê códigos de barra em 1D e 2D, possibilitando transição para nova tecnologia
- Novo leitor com câmera, elimina o risco de contato do laser com os olhos
- Códigos de barras 2D são facilmente escaneados mesmo em pulseiras curvas**
- Armazena mais informação em menos espaço§

**Sharman P., Bedside barcoding for the blood bank, Medical Laboratory Observer, January 2007;39:18-9. §Hattie M., Barcoding: Labs go 2D, Medical Laboratory Observer, September 2009. [http://www.mlo-online.com/features/2009_september/0909_bar_codes.pdf].

AJUDA A APRIMORAR A PRECISÃO NA BEIRA DO LEITO PARA MELHORAR O CUIDADO COM O PACIENTE

- **Atende aos padrões de precisão da ISO15197 e CLSI POCT12***
- **Compensação de hematócrito de 15% a 65% melhora a precisão**
- **Estudos clínicos comprovam que >99% dos resultados com tiras teste FreeStyle Precision Pro estão entre ± 15mg/dL ou ± 15% das referências laboratoriais***

	Entre ± 5 mg/dL e ± 5% das referências laboratoriais	Entre ± 10 mg/dL e ± 10% das referências laboratoriais	Entre ± 15 mg/dL e ± 15% das referências laboratoriais
Concentração de glicose <100 mg/dL (capilar)	61.3% (136/222)	95.0% (211/222)	100% (222/222)
Concentração de glicose ≥ 100 mg/dL (capilar)	70.8% (532/751)	95.5% (717/751)	99.1% (744/751)

*Brazg R, et. al., Avaliação clínica do sistema FreeStyle Precision Pro, Clinica Chimica ata 421 (2013) 243-250. CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute e Poct – Point of care testing

FreeStyle Precision Pro - O sistema de gestão de glicemia projetado para o seu hospital

SEGURANÇA DE ÚLTIMA GERAÇÃO

- Tiras embaladas individualmente minimizam o risco de exposição a patógenos
- A confirmação do ID do operador e do paciente é mostrada na tela

DESEMPENHO DE ÚLTIMA GERAÇÃO

- Atende aos atuais padrões de precisão da ISO 15197 e CLSI POCT12*
- Tempo de teste de 5 segundos para resultados rápidos na beira do leito
- Calibração automática e verificação da data de vencimento da tira através do escaneamento do código de barras

PROTEJA A INTEGRIDADE DOS TESTES DE GLICEMIA E CETONEMIA REALIZADOS NO SEU HOSPITAL COM **FREESTYLE PRECISION PRO**

PRECISÃO
SEGURANÇA
CONFORMIDADE

em 5 segundos

FreeStyle
Precision Pro
Blood Glucose and β-Ketone Monitoring System

FreeStyle Precision Pro – TRIPLE PROTECTION – JUN.2015. MONITOR:FSPP RMS: 80146501881- TIRAS GLICOSE RMS: 80146501868 – TIRAS CETONA RMS: 80146501861.

ABBOTT ON-LINE CARE 0800 703 0128
De2a a 6a, das 8h às 20h

Abbott

HEMOCUE®

Indicação: Anemias (gestação, doença renal, entre outras)

HemoCue® Hb 201+

Identifica a anemia, permitindo ação imediata e seu tratamento.

- Volume da amostra 10 µL de sangue capilar, venoso ou arterial.
- Faixa de medição e resultados: 0-25.6 g/dL até 1 min.
- Método: Vanzetti Azidemethemoglobin G.
- Aplicabilidade: Saúde básica, Hospitais, Home care, Consultórios, Screening populacional (campanha) e Veterinária. Indicado em Cirurgias, Clínica Médica, Pediatria, Obstetrícia, Geriatria, Oncologia e Hematologia.
- Dimensões: 170 × 50 × 93 mm / Peso: 350 g / Energia (AC) / Pilha AA.

Resultados imediatos para decisões precisas e corretas dos profissionais de saúde.

BIODINA® BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br / www.hemocue.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

HEMOCUE®

Indicação: Doenças renais (diabetes e hipertensão), complicações gestacionais,etc.

HemoCue® Albumin 201

Dosagem de microalbuminúria como marcador precoce de lesão renal.

- Volume da amostra: 18 µL de urina de até 24 h.
- Faixa de medição e resultados: 5-150 mg. Até 3 min.
- Método: aglutinação por anticorpo policlonal.
- Aplicabilidade: saúde básica, hospitais, home care, consultórios, screening populacional (campanha). Indicado em Pediatria, Geriatria, Endocrinologia, Nefrologia, Cardiologia, Clínica Médica, Obstetrícia, Oncologia, entre outras especialidades.
- Dimensão: 115 x 170 x 66 mm / Peso: 350 g / Energia (AC).

Marcador precoce para detecção de doenças cardiovasculares e lesões renais.

BIODINA® BRASIL

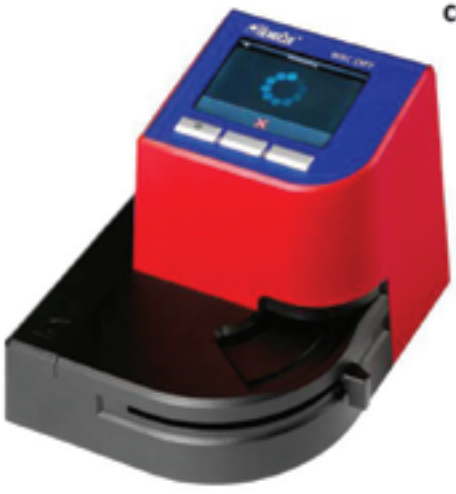
Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br / www.hemocue.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

HemoCue®

Indicação: Infecções (virais, bacterianas e outras), tratamentos quimioterápicos e outros.

HemoCue® WBC DIFF

Avalia infecções, contagem total de leucócitos com diferencial em 5 classes celulares: neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos.



- Volume da amostra: 10 µL de sangue total, capilar ou venoso (EDTA).
- Faixa de medição e resultados: 300 - 30.000 / até 5 min
- Método: hemolização, coloração e contagem. Divisão em 5 classes celulares.
- Aplicabilidade: saúde básica, hospitais, home care, consultórios, site remoto, veterinária. Indicado em Pediatria, Clínica Cirúrgica, Clínica Médica, Emergências, Geriatria, UTI/USI e Oncologia.
- Dimensões: 188 x 157 x 155 mm / Peso: 1.300 g / Energia (AC) / Pilha AA.

Diagnóstico exato e preciso dos diversos tipos de infecção com a mesma qualidade de laboratório central em apenas cinco minutos.

BIODINA® BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br / www.hemocue.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

HEMOCUE®

Indicação: Diabetes (diagnóstico e controle) e avaliações glicêmicas (cirurgias, dietas parenterais, infecções, gestações, entre outras).

HemoCue® Glucose 201 RT

Precisão confiável para diagnóstico.

- Volume da amostra: 4 µL de sangue capilar, venoso ou arterial.
- Faixa de medição e resultados: sangue: 0-500mg/dL até 1 min.
- Método: fotometria (glicose desidrogenase alterada)
- Aplicabilidade: saúde básica, hospitais, home care, consultórios, screening populacional (campanha), site remoto e veterinária. Indicado em Endocrinologia, Clínica Médica, Pediatria,Geriatria, Clínica Cirúrgica, Emergência e outros.
- Dimensões: 160 × 85 × 43 mm / Peso: 350 g / Energia (AC) Pilha AA.

Análise quantitativa da glicemia com valor diagnóstico.

BIODINA® BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br / www.hemocue.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

HEMOCUE®

Inovação e diferencial para o TLR no mercado brasileiro

Em abril de 2013, a **HemoCue®**, fábrica localizada na Suécia, que desenvolve, fabrica e comercializa produtos para diagnósticos médicos há mais de trinta anos, foi adquirida pela Radiometer, empresa dinamarquesa do grupo americano Danaher. Esta aquisição agrega uma inovação ao mercado de saúde brasileiro através de equipamentos portáteis, calibrados de fábrica e de fácil manuseio.

O conceito principal dos produtos da **HemoCue®** é realizar exames importantes, utilizando uma única gota de sangue ou urina, disponibilizando resultados em poucos minutos, com a mesma qualidade de laboratório central no TLR, com exatidão e precisão. Os testes são executados de maneira rápida e fácil, devido à interface intuitiva dos equipamentos.

140 milhões de testes realizados ao ano nos equipamentos HemoCue® em todo o mundo.

BIODINA®
BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br / www.hemocue.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

MEDIDOR PORTÁTIL PARA HbA1c
PARA USO PROFISSIONAL

5 RAZÕES PARA USAR A1CNow+®

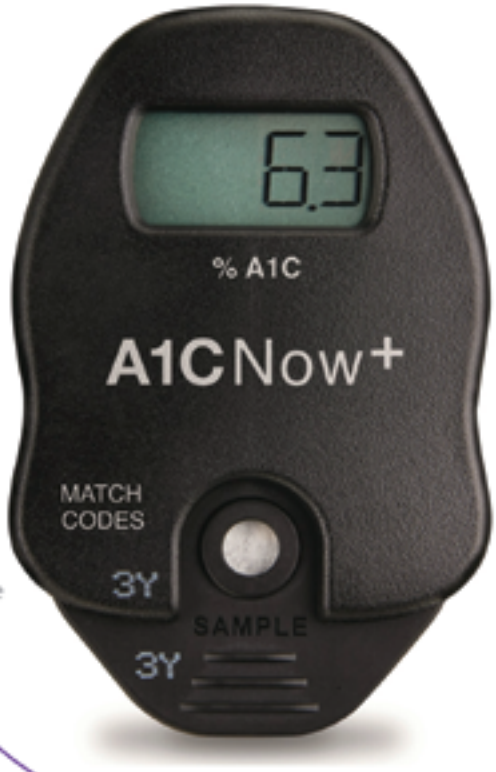
EXATO E PRECISO

Exatidão: Excelente correlação (r = 0,99) com método laboratorial padronizado NGSP.[1]

NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program)

RÁPIDO

Resultados em apenas 5 minutos. Ele permite decisões imediatas para iniciar ou monitorar o tratamento.



SIMPLES

A determinação simples e rápida em 3 passos com somente 5µL de amosta.

CÔMODO

Não requer instalação ou manutenção. Não exige refrigeração, dentro do período de quatro meses.

PORTÁTIL

Você pode transportar facilmente, cabe na palma da mão.

AMOSTRA | FECHAR E AGITAR | INSERIR NO CARTUCHO

pts Diagnostics

CE ISO FDA ANVISA

mexglobal | Group

"Soluções completas para o Diagnóstico Clínico"

CardioChek Plus

Resultados Rápidos e Precisos de Lípides e Glicose

Reconhecendo a importância de prevenir eventos como infarto e derrame, assim como monitorar o diabetes, o analisador bioquímico CardioChek Plus fornece uma medição rápida com resultados que ajudam a identificar indivíduos em risco.

Testes Medidos:

- Colesterol Total
- HDL Colesterol
- Triglicérides
- Glicose

Testes Calculados:

- LDL Colesterol
- Relação TC/ HDL
- Relação LDL/ HDL
- Colesterol não HDL

Testes simultâneos de lípides e glicose

Rapidez
Resultados de perfil lipídico e glicose em apenas 90 segundos

Econômico
Compacto e leve
Fácil de transportar e armazenar

Portátil
Monitor a bateria

Conforto ao paciente
Pequena punção digital

Comunicação rede sem fio
Fácil transferência de dados

FDA

CE

ISO

CLIA-Waived

ANVISA

pts Diagnostics

mexglobal | Group

"Soluções completas para o Diagnóstico Clínico"

microINR®

COAGULÔMETRO PORTÁTIL

iLine® microsystems
Tecnologia amigável

Para controle do INR em pacientes sob a terapia por anticoagulantes orais (TAO).

O coagulômetro portátil microINR, permite determinar o tempo da coagulação sanguínea através do Tempo de Protrombina (PT) e Índice de Normatização Internacional (INR), utilizando sangue capilar.

Vantagens do microINR

- Para uso profissional e auto-teste
- Ensaio rápido e fácil em menos de 1 minuto
- O Chip (dispositivo de reação) não requer refrigeração
- Controles de qualidade integrados e independentes
- O design do monitor permite fácil aplicação da amostra

- **Baixo volume de amostra**
- **Resultados exatos**
- **Compacto**
- **Fácil de usar**
- **Automático**

mexglobal | Group
"Soluções completas para o Diagnóstico Clínico"

EUROLyser

Seu guia inteligente através do mundo do diagnóstico e da pesquisa.

O Eurolyser SMART é portátil, robusto, e tão preciso quanto qualquer equipamento de alta demanda. É considerado líder entre os equipamentos Point-of-care multiparamétricos, devido à sua ampla faixa operacional e sua capacidade de se adaptar facilmente a novos parâmetros.

Interface de comunicação de fácil utilização

- Operação simples e intuitiva
- Display touchscreen
- Rápida introdução de dados, através de pictogramas
- RS-232 e conexão USB

Tecnologia RFID

- Controle de lote, validade e curva de calibração

Livre de manutenção

- Análise completamente automatizada

Opcionais

- Impressora térmica (recomendado)
- Leitor de código de barras

Testes disponíveis pelo sistema

HbA1c, Cistatina, hsCRP, Homocisteína, Lipoproteína, Troponina I, Dímero D, Microalbumina, Ferritina e Hemoglobina

FDA CE ISO CLIA-Waived ANVISA

mexglobal | Group

"Soluções completas para o Diagnóstico Clínico"

SPOTCHEM™ EZ

ANALISADOR AUTOMATIZADO DE QUÍMICA SECA

O **SPOTCHEM EZ** é um analisador bioquímico automático e portátil desenvolvido para atender as rotinas dos testes laboratoriais remotos (TLR) em hospitais e laboratórios satélites.

Alto Desempenho Consolidado em Sistema Portátil

- **Metodologia de química seca**
- **Automatizado**
- **Rendimento: 63 parâmetros por hora (7 pacientes)**
- **Tipo de amostras: Soro, plasma ou sangue total**
- **Mede até 9 testes simultaneamente**
- **Executa testes individuais ou em painel**
- **Resultados entre 8 a 15 minutos**
- **Mini centrífuga interna**
- **Calibração automática por cartão magnético**

Menu

- **Tiras Multi-strips**
  Painel liver: LDH, ALB, TGP, TGO, PT, BIL T
  Painel Kidney: CREA, ALB, PT, AU, BUN
  Painel Heart: LDH, CPK, TGO, PT BUN COL T
  Painel V: ALP, BUN, CREA, GPT/ ALT, GLU, PT

- **Tiras Individuais (22 tiras reagentes)**
  Hemoglobina, Glicose, Creatinina, Ácido Úrico, Ureia, Colesterol Total, HDL Colesterol, Triglicérides, ALP, Amilase, GGT, Frutosamina, CPK, LDH, Proteína Total, Albumina, Bilirrubina total, Cálcio, Fósforo, Magnésio, TGP, GOT.

mexglobal | Group
"Soluções completas para o Diagnóstico Clínico"

TnI - CKMB - Mioglobina - NT-proBNP - PCR - BetahCG - D-Dímero

AQT90 FLEX

Analisador de enzimas cardíacas (marcador de infarto agudo do miocárdio), insuficiência coronariana, de coagulação, infecção e gravidez.

- Rapidez e segurança nas decisões críticas.
- Método de Imunoensaio por Imunofluorescência com marcador európio e resolução em tempo.
- Até 30 pacientes por hora, com qualidade laboratorial e método QUANTITATIVO.
- Verificações da qualidade do sistema para analisar os processos de teste e verificar a validade e a temperatura das soluções em cada medição, assegurando a exatidão e a precisão do analisador.

1ST AUTOMATIC READY

RADIOMETER

- Pode-se obter até 5 parâmetros em uma única amostra de sangue.

- Resultados quantitativos com qualidade de laboratório entre 10 a 20 minutos.

BIODINA® BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br - www.radiometer.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

pH - pCO_2 - pO_2 - cK^+ - cNa^+- cCa^{2+} - cCl^- - cGlu - cLac - sO - ctHb - FO_2Hb - FCOHB - FMetHb - FHHb - FHbF - ctBil e cCrea

ABL800 FLEX

Analisador de gasometria para todas as aplicações.

Ideal para locais com volume de testes médio a alto. Proporciona grande disponibilidade e exatidão.

- Identifica, homogeneiza e mede automaticamente até três amostras em sucessão.
- Qualidade laboratorial de Crea e do pH no fluído pleural.
- Grande desempenho analítico
- Pronto para 1st Automatic, que simplifica os seus testes desde o pedido da análise até o resultado.

1ST AUTOMATIC READY

RADIOMETER

- Capacidade de até 250 amostras por dia.

- Permite medir até 18 parâmetros na mesma amostra de sangue.

BIODINA BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br - www.radiometer.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

pH - pCO_2 - pO_2 - cK^+ - cNa^+ - cCa^{2+} - cCl^- cGlu - Hct

pH - pCO_2 - pO_2 - cK^+ - cNa^+ - cCa^{2+} - cCl - cGlu - cLac - sO_2 - ctHb - FO^2 Hb - FCOHB, FMetHb - FHHb - FHbF e ctBil

ABL80 FLEX

Ideal para a medição de gases sanguíneos, eletrólitos, glicose ou lactato, em áreas de baixo e médio volume de amostras.

- Controle de qualidade automático, portátil e funciona com energia elétrica ou bateria, podendo ser compartilhado em vários setores.

- O tempo de medição é de 100-115 segundos e o volume da amostra é de 70 µl.

- Smart chips simplificam a troca do cartucho de soluções como do cassete de eletrodos.

- Operacional na bateria para alta portabilidade.

ABL90 FLEX

Utilizado para unidades de saúde com pouco volume de amostra para o diagnóstico e tratamento imediato.

- 17 parâmetros em amostras com 65µl de sangue total em apenas 35 segundos.

- Aspiração automática da amostra em 5 segundos, do coletor, capilar ou tubo de ensaio e entrada com sistema de auto limpeza.

- Produtividade de até 44 amostras por hora, disponibilidade diária de 23:30h, garantem que o analisador esteja sempre pronto para a próxima amostra.

- Portátil e de fácil manuseio. Bateria opcional.

1ST AUTOMATIC READY

RADIOMETER

- A série de analisadores ABL80 e ABL90 são compostas por vários modelos que se adequam as duas diferentes necessidades.

BIODINA BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br - www.radiometer.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

PICO

safePICO

Clinitubes

Coletas mais seguras e exatas com alta qualidade analítica

Coletores e capilares concebidos a fim de eliminar erros pré-analíticos, proteger os prestadores de cuidados de ferimentos por perfurocortante ou contato desnecessário com o sangue.

- Heparina sólida e balanceada para eletrólitos.
- Integridade da amostra, alta qualidade analítica e menor risco de coagulação, eliminação eficaz das bolhas de ar, homogeneização rápida e correta.

1 st Automatic

Fluxo de trabalho eficiente. Mais tempo para cuidar do paciente.

1 Segurança do paciente
Perfeita correlação paciente-amostra
2 Integridade da amostra
Coletores pré-heparinizados com heparina sólida balanceada
3 Segurança do Operador
Remoção da agulha com o dispositivo de segurança sem riscos de acidentes
4 Menos tempo gasto com testes e mais no cuidado com o paciente
A amostra pode ser levada ao analisador por um portador.
5 Automatização
Informações do paciente e amostra são enviadas automaticamente ao analisador
6 Redução do risco de erros,
Amostra automaticamente identificada, homogeneizada e medida
7 Precisão de Dados = Segurança do paciente
Resultados corretamente identificados são automaticamente enviados para o LIS/HIS e para à beira do leito
1ST
AUTOMATIC

RADIOMETER

- Analisadores, dispositivos de coleta e tecnologia para assegurar o resultado certo do paciente certo no momento certo, melhorando ainda a segurança do operador e a integridade da amostra.

BIODINA BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br - www.radiometer.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

AQURE

Gestão de analisadores de gases no sangue e de imunoensaio

Solução intuitiva e inteligente, melhor ainda, tem tudo em apenas uma solução.

- Monitorização automatizada e documentação de todas as ações.
- Produção de estatísticas e relatórios dos Testes Laboratoriais Remotos.
- Concebido para diferentes plataformas
- Tecnologia Microsoft.

Sistema RADIANCE

Sistema modular que se adapta às suas necessidades

Gestão de dados e analisadores de urgência.

- Automatiza os procedimentos de teste, o controle de qualidade, e a gestão de dados e da documentação, simplificando e apoiando o seu atarefado ambiente de testes.

- Somente é necessário à compra dos módulos necessários para a funcionalidade quepretende.
- As licenças têm uma validade anual o que lhe dá a flexibilidade de atualizar o seu sistema quando quiser.
- Esta configuração modular também permite ter as novas funcionalidades assim que estiverem disponíveis sem a necessidade de voltar a adquirir o software.

RADIOMETER

- As soluções de TI fazem a conectividade dos dispositivos com o seu SIL/SIH, ajudam a gerir com eficácia os testes deTLR.

BIODINA BRASIL

Telefone: (21) 2435-9800 / (11) 3318-2800
www.biodina.com.br - www.radiometer.com
sac@biodina.com.br - facebook.com/biodinabrasil

Solução Roche Point of Care

Amplo portfolio que permite controle total pelo laboratório

Glicose

Coagulação

Cardíaco

HbA1C

Gasometria

Urinálise

Conectividade

cobas IT 1000
TAO Net

Accu-Chek ® Inform II – Reg. ANVISA 10287410863 CoaguChek® XS PRO - Reg. ANVISA 10287410562 cobas b 232 – Reg. ANVISA 10287410670 cobas b 101 – Reg. ANVISA 10287411048 cobas b 123 – Reg. ANVISA 10287410948 cobas IT 1000 – Reg. ANVISA 10287413004 TAO net – Reg. ANVISA 10287419011 - COBAS é uma marca Roche.
©Roche 2015 Roche Diagnóstica Brasil Ltda Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38 São Paulo, SP, 05321-900, Brasil www.roche.com.br 0800 772 0295

cobas b 123

Gasometria Point of Care

cobas b 123

Foco no que é importante

- **Fácil de usar**
- Resultados rápidos
- Opções de testes e perfil
- Proporciona segurança e controle

cobas b 123 – Reg. ANVISA 10287410948 - COBAS é uma marca Roche
©Roche 2015 Roche Diagnóstica Brasil Ltda Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38 São Paulo, SP, 05321-900, Brasil www.roche.com.br 0800 772 0295

cobas h 232

Marcadores Cardíacos Point of Care

cobas h 232

Marcadores cardíacos em 12 minutos

- **Resultados padronizados com os do lab central**
- Troponina T
- NT-proBNP
- D-Dímero
- Mioglobina
- CK-MB

cobas h 232 – Reg. ANVISA 10287410670 - COBAS é uma marca Roche
©Roche 2015 Roche Diagnóstica Brasil Ltda Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38 São Paulo, SP, 05321-900, Brasil www.roche.com.br 0800 772 0295

CoaguChek® XS Pro

Monitoramento da anticoagulação oral

CoaguChek® XS PRO

Ajuste imediato da dose da varfarina

Extatidão e precisão equivalentes às do laboratório

Maior frequência de resultados de INR

Teste em menos de um minuto com pequeno volume de amostra (8 µL)

Insensibilidade à heparina

CoaguChek® XS PRO - Reg. ANVISA 10287010562
©Roche 2015 Roche Diagnóstica Brasil Ltda Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38 São Paulo, SP, 05321-900, Brasil www.roche.com.br 0800 772 0295

cobas b 101

HbA1c e Perfil Lipídico com sangue capilar

cobas b 101

Gerenciamento do Diabetes e dislipidemia

De acordo com as diretrizes do NGSP/NCEP

Fácil de usar, sem manutenção

Perfil lipídico: Medidos: Colesterol total, HDL Colesterol, Triglicérides
Calculados: LDL, Non-HDL e CT/HDL

HbA1c e Perfil Lipídico em 15 minutos

cobas b 101 – Reg. ANVISA 10207611048 - COBAS é uma marca Roche
©Roche 2015 Roche Diagnóstica Brasil Ltda Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38 São Paulo, SP, 05321-900, Brasil www.roche.com.br 0800 772 0295

Patologia Clínica Medicina Laboratorial

é a especialidade médica que atua na área de laboratórios clínicos. Os exames mais frequentes são realizados em sangue, urina, fezes e outros líquidos biológicos.

O Patologista Clínico é o médico especialista em Medicina Laboratorial, que obteve sua titulação através de atendimento a critérios técnicos estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

A Sociedade e seus associados

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica /Medicina Laboratorial é uma sociedade de especialidade médica fundada em 1944.

Seu quadro de associados é formado por profissionais que atuam em laboratórios em todo o Brasil, como médicos patologistas clínicos e de outras especialidades, farmacêuticos-bioquímicos, biomédicos, biólogos, técnicos e estudantes da área da Saúde de nível universitário e nível médio, além de laboratórios clínicos e empresas fornecedoras de produtos e serviços para laboratórios.

Nosso Propósito

Proporcionar aos associados o interrelacionamento e desenvolvimento científico e profissional, acesso à atualização científica e técnica e a temas relacionados ao setor de diagnóstico laboratorial, gerando e divulgando informações, através de publicações impressas e em formato eletrônico, congressos, jornadas, workshops e cursos presenciais e a distância.

Oferecer meios para o desenvolvimento empresarial e de gestão de negócios.

SBPC/ML
ISO 9001

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA MEDICINA LABORATORIAL

Conheça
Aprenda
Curta Siga
Associe-se
Compartilhe
Divulgue
Participe

www.sbpc.org.br

Even Tos

SBPC/ML ISO 9001

Conheça
Aprenda
Curta Siga
Associe-se
Compartilhe
Divulgue
Participe

Cidades que já receberam nossos Eventos

Rio de Janeiro
Belo Horizonte
Vitória
São José dos Campos
São Paulo
Brasília
Florianópolis
Campinas
Goiânia
Natal
Recife
Salvador
Belém
Porto Alegre
Ribeirão Preto
Curitiba
Santos
Maceió
Guarujá
Manaus
Fortaleza
Joinville
Cuiabá

Congresso Brasileiro de Patologia Clínica Medicina Laboratorial

Exposição Técnico-científica

Evento científico anual, com palestrantes brasileiros e estrangeiros.

Na Exposição Técnico-científica são apresentados produtos, equipamentos e serviços para laboratórios clínicos.

Organizado em capitais de importância comercial, industrial, turística e cultural, oferece sempre grandes oportunidades a todos os nichos de negócios

Jornadas de Patologia Clínica Medicina Laboratorial

Eventos científicos regionais realizados pela SBPC/ML ou em conjunto com outras instituições científicas.

Mais informações nos ***sites*** do congresso e da SBPC/ML

www.cbpcml.org.br

www.sbpc.org.br

Cursos & *Workshops*

Eventos científicos com temas específicos para facilitar o entendimento de normas e procedimentos.

Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial sabe que, para os médicos, a confiança no laboratório é fundamental. Um exame preciso contribui para um diagnóstico correto e, consequentemente, proporciona um tratamento eficaz para o paciente.

É por isto que a SBPC/ML criou o Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos - PALC, que, baseado no atendimento de padrões técnicos internacionais, monitora, do começo ao fim, o processo laboratorial.

Assegure-se que o seu laboratório possua este selo. Ele é a garantia de bons resultados para você e para os seus pacientes.

Confiança, respeito e qualidade
durante todo o processo laboratorial

Mais informações em: **www.sbpc.org.br/palc**

Norma PALC
Atualizada periodicamente para se manter em dia com os padrões internacionais e os avanços da Medicina Laboratorial.

Auditores multidisciplinares
Profissionais com formação de nível superior em diferentes áreas do setor de diagnóstico laboratorial.

CALC
A Comissão de Acreditação de Laboratórios Clínicos (CALC) é formada por profissionais com renomada competência no setor.

Cursos e *workshops*
Formação de auditores internos e externos e *workshops* para acreditação laboratorial, realizados em diferentes cidades.

Os certificados emitidos pelo PALC para os
Laboratórios Acreditados têm Certificação Digital

Conheça nossos serviços de Formação, Qualidade e Informações

• Divulgue • Associe-se • Conheça • Aprenda

TEPAC
Título de Especialista em Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial **Tradicional** e **Especial**

Cursos de auditor PALC

Publicações Técnicas

Biblioteca Digital SBPC/ML
bibliotecasbpc.org.br

Ensino a Distância
ead.sbpc.org.br

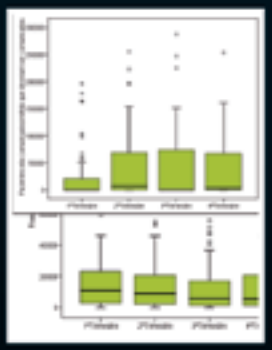
Apoio a Residência Médica

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
jbpml.org.br

PALC Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA MEDICINA LABORATORIAL

• Compartilhe • Participe • Siga • Curta •



Programa de Indicadores Laboratoriais

Ensaio de Proficiência

Portal SBPC/ML
sbpc.org.br

Site do Congresso
cbpcml.org.br

Labtests Online BR
labtestsonline.org.br

Boletim Eletrônico Semanal

Revista "Notícias Medicina Laboratorial"

Como encontrar a SBPC/ML:

Endereço:
Rua Dois de Dezembro, 78, sl.909
Catete - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22220-040

Telefones:
Direto: (21) 3077-1400
DDG: 0800 021 1575
Fax: (21) 2205-3186

facebook:
facebook.com/SBPCML

twitter:
twitter.com/sbpcml

youtube:
youtube.com/sbpcml

flickr:
flickr.com/sbpcml